

Université d'Oran 1
Faculté de Médecine d'Oran
Département de Médecine
3^{ème} année Médecine

LES ANTIBIOTIQUES

(SUITE)

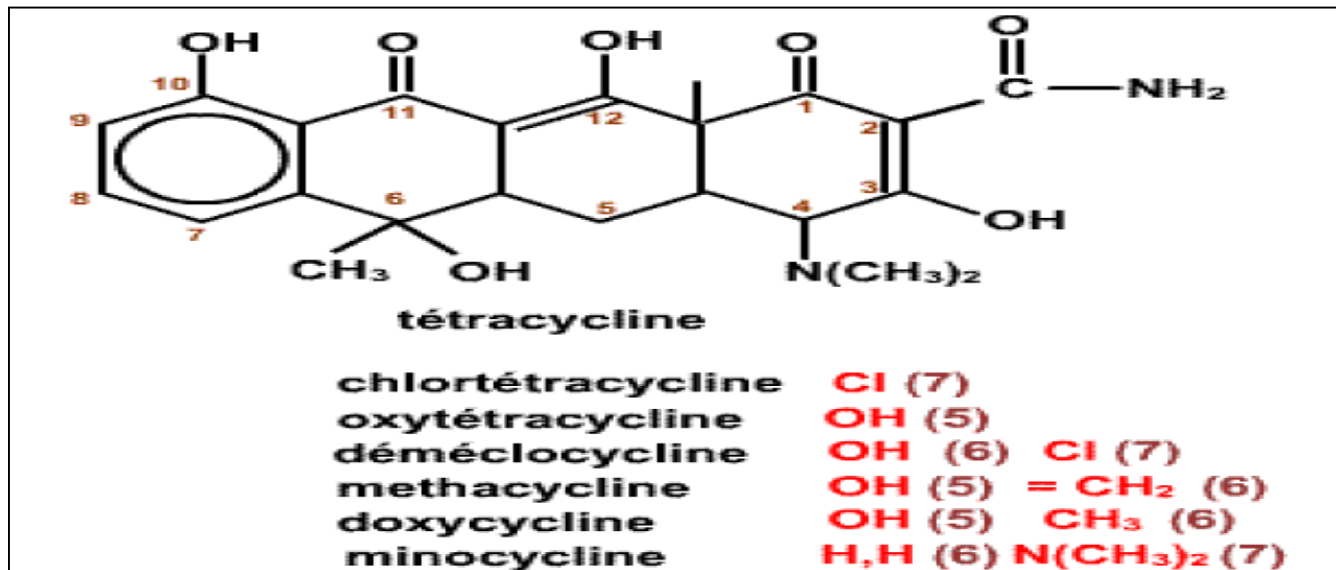
Le plan

- I. **Tétracyclines**
- II. **Sulfamides**
- III. **Quinolones**
- IV. **Glycopeptides**

LES TÉTRACYCLINES

INTRODUCTION

- Les tétracyclines doivent leur nom à leur structure tétracyclique commune sur laquelle viennent se greffer des substituants en position **5, 6 et 7**.
- **Bactériostatiques à large spectre**, elles voient leur usage limité aujourd'hui par l'*émergence de résistances*.



Classification

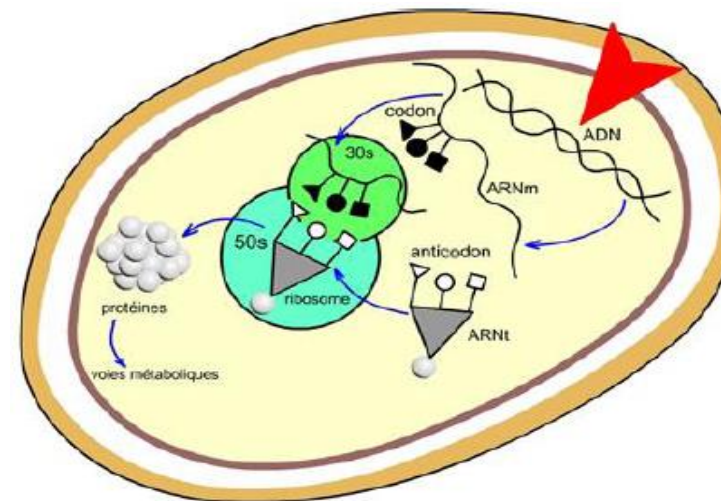
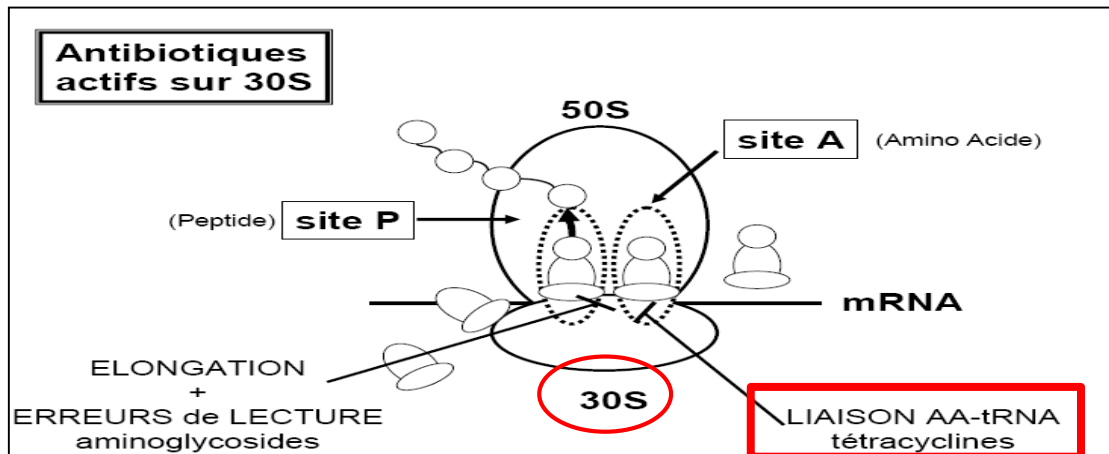
➤ Selon la génération et la demi-vie:

- ❖ **Cyclines de 1^{ère} génération (1950): $\frac{1}{2}$ vie intermédiaire:10hr**
 - Chlortétracycline (1948)
 - Oxytétracycline (1950)
 - Tétracycline (1952)
- ❖ **Cyclines de 2nde génération (1966-1972) : $\frac{1}{2}$ vie longue:18-22hr**
 - Doxycycline (Vibramycine®)
 - Minocycline (Mynocine®)
 - Lymécycline (Tétralysal®)
- ❖ **Cyclines de n^{ème} génération**
 - Glycylcyclines (Tigécycline)
Commercialisée aux USA en 2005 sous le nom de **Tygasil®**

Mécanisme d'action

1. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE:

- Inhibition de la synthèse protéique bactérienne
 - Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome.



Mécanisme d'action

3. ACTIVITÉ NON ATB :

- En dehors de leur action ATB, les tétracyclines possèdent d'autres propriétés:
 - ▣ **Effet anti-inflammatoire**, en particulier par inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et de la production par ces derniers de substances oxydantes ;
 - ▣ **Un effet immuno-modulateur** par inhibition de la prolifération lymphocytaire ;
 - ▣ **Une action anti lipasique** qui se concrétise par une inhibition de la lipase de *P acnes*, aboutissant à la diminution de synthèse d'acides gras libres et par ce biais à une réduction de la réaction inflammatoire ;
 - ▣ **Une inhibition de l'angiogenèse** qui a été démontrée in vitro pour la doxycycline et la minocycline.

Pharmacocinétique

- Absorption bonne biodisponibilité orale
 MAIS formation de complexes
 non résorbés avec les ions bivalents

 Ca, Mg, Fe, Al: donc diminution de la résorption

Interaction
avec aliments
et médicaments

- Distribution distribution large, sauf sans le SNC
 accumulation cellulaire
 fixation aux os et aux dents

indications intracell.

effets secondaires

- Elimination métabolisme hépatique partiel
 élimination rénale / biliaire

 $t_{1/2}$ environ 20h mino, doxy, tige

Interactions médic.
via CYP450

administration 1X/jour

Indications

- **Infections sexuellement transmissibles** à *Chlamydia* et *Mycoplasma*
- Infections à **germes intracellulaires**
 - Brucellose, Borréliose, Coxelliose, Rickettsiose
- Infections respiratoires basses (en **alternative**)
- Prophylaxie du **paludisme** (DOXYPALU®)
- Acné et rosacée

- La **tigécycline** est enregistrée actuellement pour le traitement des **infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections abdominales.**

Effets indésirables

- ❑ **Intolérance digestive** (nausées, vomissements) → à prendre pendant les repas avec de l'eau.
- ❑ **Risque de nécrose de l'œsophage** : ne jamais prendre des gélules de ces ATB en étant en position couchée → donc debout ou assis avec un grand verre d'eau.
- ❑ **Modification de la flore commensale** : candidoses buccales et vaginales, diminution de la synthèse de vit K.
- ❑ **Troubles neurologiques**: HTIC , céphalées, troubles de la vision (réversibles).
- ❑ **Troubles hépatiques et rénaux**
- ❑ **Troubles hématologiques** : anémie hémolytique, leuco/thrombopénie (transitoires, bénins).
- ❑ **Allergies , photosensibilisation** importante → à ne pas s'exposer au soleil risque d'érythème important.
- ❑ **Tropisme pour le tissu osseux et les bourgeons dentaires** : (++++): Hypoplasie de l'émail dentaire, Dyschromie des dents irréversible (jaunâtres, grises) et Retard de croissance chez l'enfant → CI chez < 8 ans, grossesse et allaitement.

Contre-indications

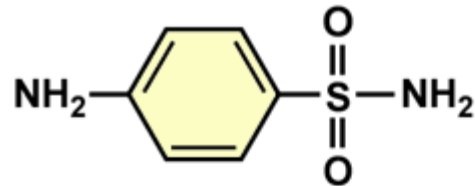
- ▣ Allergie,
- ▣ Femme enceinte et allaitante,
- ▣ Enfants < 8 ans,
- ▣ Rétinoïdes (risque d'HTIC).

LES SULFAMIDES

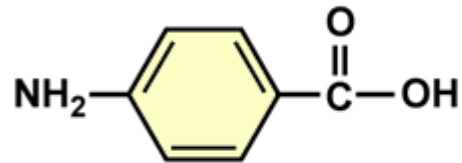
INTRODUCTION

- Ce sont des analogues de l'acide para-amino-benzoïque **PABA**
- Ils sont utilisés le plus souvent en association avec **les diaminopyrimidines** (triméthoprime, pyréméthamine) afin d'augmenter leur activité et de réduire le risque d'émergence de souches résistantes.
- Les sulfamides antibactériens sont des agents essentiellement **bactériostatiques**, ils ne deviennent **bactéricides qu'à fortes concentrations**.
- Ces médicaments ont un **large spectre** mais de **nombreuses résistances** acquises existent.

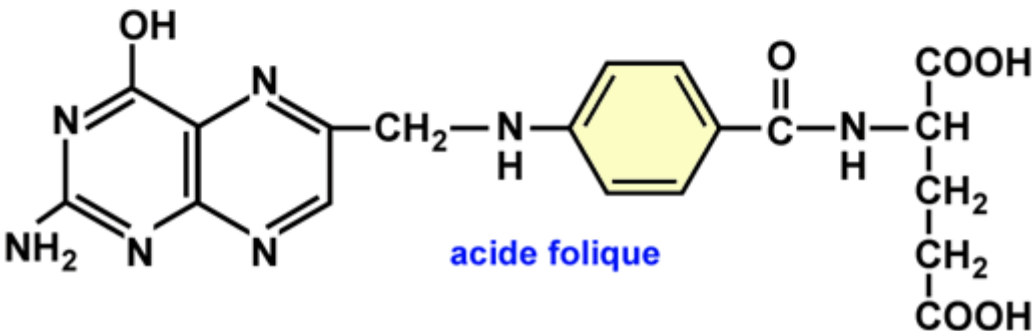
Structure chimique et molécules



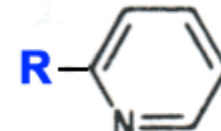
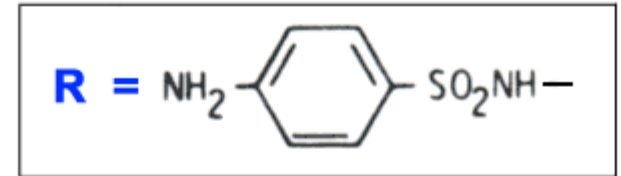
sulfanilamide



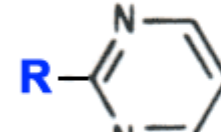
acide para-aminobenzoïque



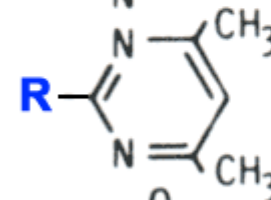
acide folique



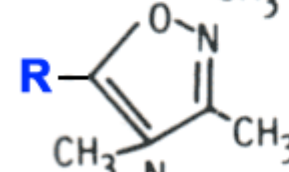
sulfapyridine



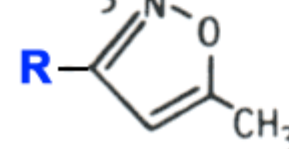
sulfadiazine



sulfadimazine

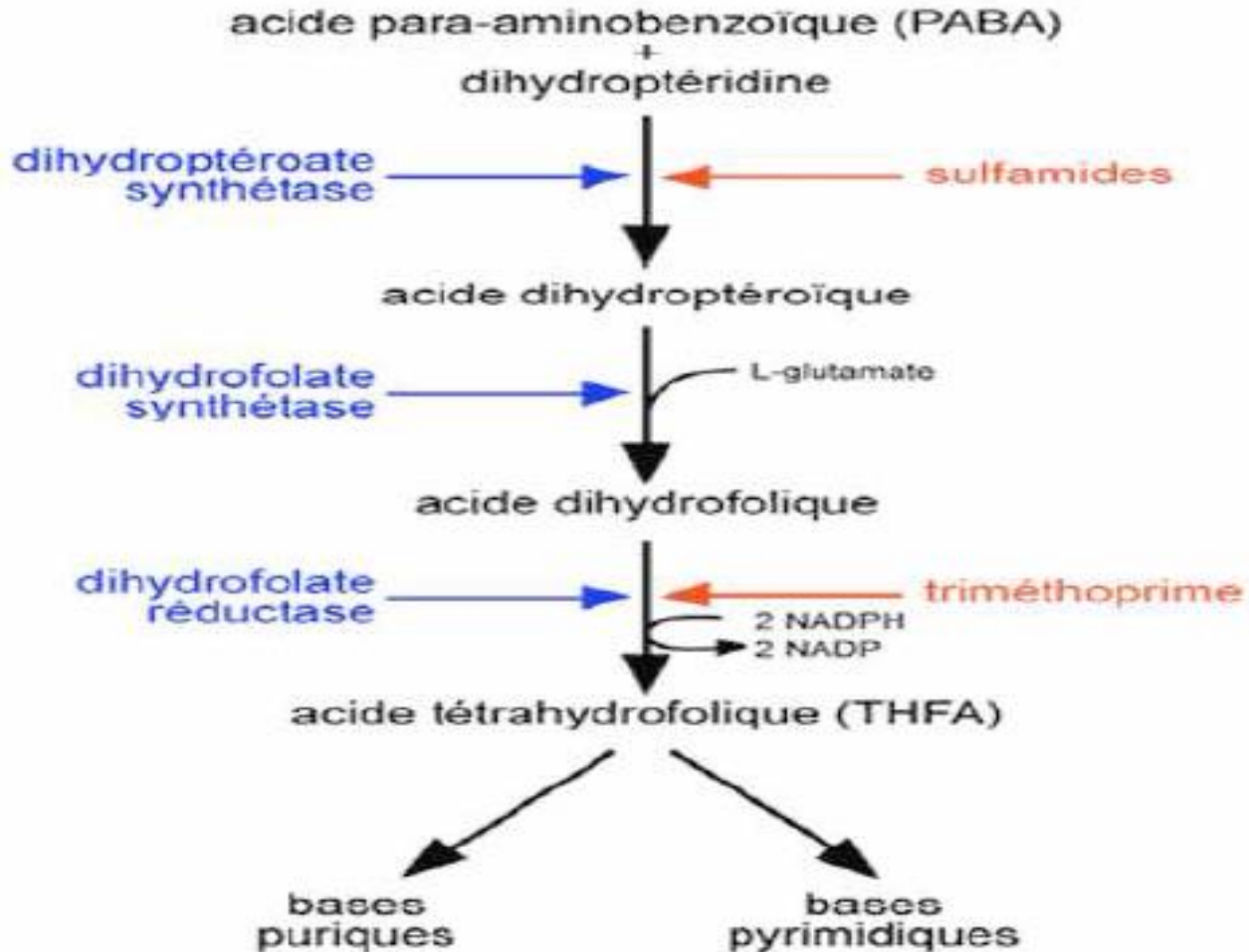


sulfafurazole



sulfaméthoxazole

Mécanisme d'action



Pharmacocinétique

❖ Absorption :

- ❑ Très bonne résorption digestive par voie orale (Biodispo de 70-80 %)

❖ Distribution :

- ❑ Liaison aux protéines imp : 50-70 %
- ❑ Diffusion tissulaire importante, dans la plupart des tissus et liquides biologiques
- ❑ Passent la barrière méningo-encéphalique : utilisés dans le trt des méningites (à Listéria)
- ❑ Passent la barrière placentaire, dans le lait

❖ Métabolisation :

- ❑ Principalement par acétylation hépatique pour donner des métabolites inactifs (dérivés acétylés), moins solubles dans les urines

❖ Élimination :

- ❑ T_{1/2} variable : de 3h (sulfaméthizol) à 10h pour le BACTRIM (triméthoprime + sulfaméthoxazole) et jusqu'à > 150h pour la sulfadoxine et la pyriméthamine
- ❑ Élimination rénale : 40-70% de formes libres dans les urines
- ❑ Les dérivés acétylés sont encore moins solubles et peuvent cristalliser au niveau rénal dans les urines acides → calculs → nécessité d'une diurèse abondante et une alcalinisation des urines par une boisson gazeuse alcaline.

Classification et Indications

❖ Sulfamides à effet systémique:

- ❑ **Le sulfaméthizol (Rufol®)** est un sulfamide à élimination urinaire. Il est absorbé par le tube digestif et diffuse dans l'organisme, mais sa caractéristique essentielle est d'être rapidement éliminé par le rein et d'être présent dans l'urine à très forte concentration. Il est utilisé dans le traitement des infections urinaires à colibacilles.
- ❑ **Le sulfisoxazole**, parfois appelé **sulfafurazole**, est indiqué dans le traitement Otite moyenne aiguë de l'enfant à *Hémophilus influenzae*, en association avec l'érythromycine. (Sulfafurazole + érythromycine = PÉDIAZOLE® Sirop enfant > 2 mois)
- ❑ **Le sulfaméthoxazole** associé au **triméthoprime** est utilisé comme antibactérien à large spectre
(Sulfaméthoxazole + triméthoprime = Cotrimoxazole BACTRIM® Cp, Sol buv, Inj)
- ❑ **La sulfadiazine (Adiazine ®)** en association à **la pyriméthamine (Malocid ®)** est utilisée en prophylaxie et en trt de la toxoplasmose chez le sujet immunodéprimé.
- ❑ **La sulfadoxine** est utilisée comme antipaludéen, associée à **la pyriméthamine**, (Sulfadoxine + pyriméthamine = Fansidar® Cp, Inj)

Classification et Indications

❖ Sulfamides à usage local

➤ À effet local digestif

- **La sulfasalazine** (Salazopyrine®): est hydrolysée dans l'intestin en *sulfapyridine*, sulfamide antibactérien et en *acide 5-aminosalicylique* qui a un effet anti-inflammatoire, efficace dans le traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn.

➤ À effet local cutané

- **La sulfadiazine** en usage local (Flammazine®) pour le traitement de brûlures et de plaies infectées.

Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux : N, V...
- Troubles rénaux : calculs avec coliques néphrétiques → boire bcp
- **Toxicité hématologique ++** : neutropénies, thrombocytopénies, anémie hémolytique (déficit en G6PD) rarement aplasie médullaire → FNS, surveillance.
- **Troubles cutanés allergiques** dus au grpmt sulfonamide : non négligeables, pouvant aller jusqu'au syndrome de LYELL, urticaire, rash, oedème de Quincke, photosensibilisation, hépatites immunoallergiques etc...

Contre-indications

- Hypersensibilité et exposition au soleil,
- Insuffisance rénale et hépatique sévère,
- Hemopathies,
- Déficit en G6PD,
- Nouveaux nés, prématurés, femmes enceintes et allaitantes.

LES QUINOLONES

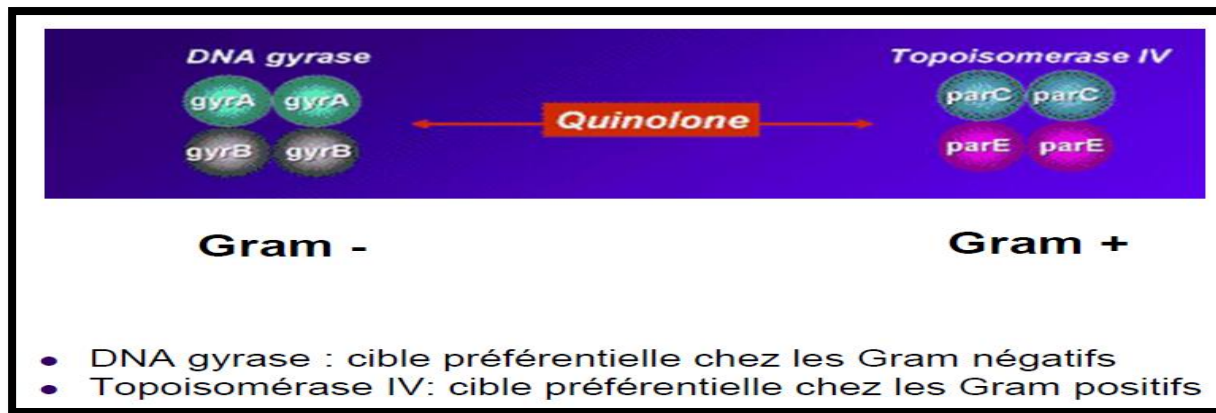
INTRODUCTION



- Les quinolones sont des agents antibactériens de synthèse dont le premier représentant utilisé en thérapeutique a été l'acide nalidixique découvert en 1962. Depuis, plusieurs composés ont été synthétisés.

Mécanisme d'action:

- Inhibition de la réplication de l'ADN en agissant sur:

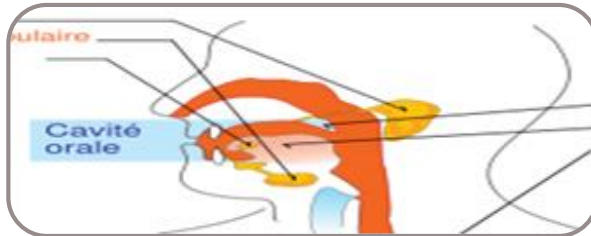


- Antibiotiques **dose dépendants** (+/- temps dépendants)
- **Bactéricidie** rapide
- Effet post antibiotique marqué

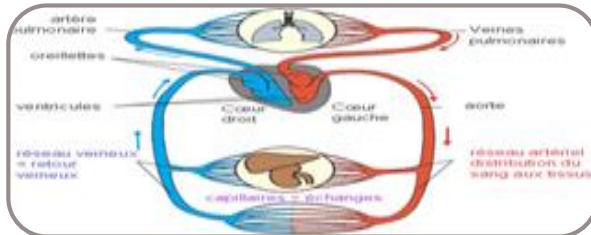
Classification

- **Quinolones de 1^{ère} génération:** essentiellement entérobactéries
 - Acide Nalidixique NEGRAM®
 - Fluméquine APURONE®
 - Acide pipémidique PIPRAM®
- **Fluoroquinolones (2^{nde} génération):** élargissement vers SAMS, pyo, intraç^R
 - FQ urinaires
 - Norfloxaciné NOROXINE®
 - Enoxaciné ENOXOR®
 - Loméfloxacine LOGIFLOX®
 - FQ systémiques:
 - Ofloxacine OFLOCET®
 - Ciprofloxacine CIFLOX®
 - Péfloxaciné PEFLACINE®
- **FQ anti-pneumococciques (3^{ème} et 4^{èmes} générations):** élargissement vers streptocoques, anaérobies
 - Levofloxacine TAVANIC®
 - Moxifloxacine IZILOX®
 - Sparfloxacine ZAGAM®
 - Gémifloxacine FACTIVE®

Pharmacocinétique



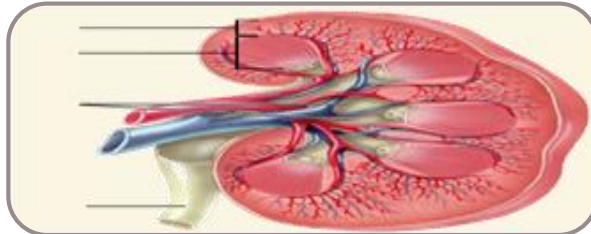
- **VO : Bonne ++++**
- **Intramusculaire: très bonne**
- **Réduite par l'alimentation**



- **1ère génération: mauvaise**
- **FQ: bonne : tissu pulmonaire, cardiaque, osseux, LCR.**



- **Hépatique; à l'exception de l'acide pipémidique, la norfloxacin, l'ofloxacin et la ciprofloxicine.**



- **Rénale et /ou hépatique**

Indications

- Infections urinaires
 - Cystites, pyélonéphrites, prostatites
- Infections osseuses
 - Excellente diffusion, voie orale
- Diarrhées bactériennes
 - Salmonellose, shigellose
- Infections des voies respiratoires
- Bactériémies / Endocardites

➤ Il est important de les utiliser d'une manière rationnelle pour préserver l'arsenal thérapeutique.

EI / CI

Effets indésirables

- **Troubles neuropsychiques (confusion, conculsions): surtout personnes âgées**
- **Tendinopathie**
- **Arthropathies / enfant**
- **Hépatotoxicité**
- **Phototoxicité**
- **Troubles cardiaques:** allongement de l'espace QT (moxifloxacine)
- **Cristallurie et néphrotoxicité (ciprofloxacine)**

Contre indications

- Allergie
- Déficit G6PD (risque d'hémolyse)
- Femme enceinte et allaitante
- Enfant de moins de 15ans
- ATCD de tendinopathies
- ATCD convulsifs (Ac nalidixique)

LES GLYCOPEPTIDES

INTRODUCTION

- Les glycopeptides sont des antibiotiques naturels découverts dans les années 50 : issus de la fermentation de *Streptomyces* pour **la Vancomycine** et d'*Actinoplanes* pour **la Teicoplanine**.

Mécanisme d'action

- **Inhibition de la synthèse du peptidoglycane**
 - Par fixation sur le précurseur du peptidoglycane
- Uniquement actif sur germes **gram+**
 - N'atteignent pas le peptidoglycane des gram-
- **Bactéricidie lente** (max à 24-48h)
- Antibiotiques **temps-dépendants**
- Effet **post-antibiotique**

Pharmacocinétique

- Absorption nulle par voie orale
 → Voie intraveineuse
 → Voie orale pour une action locale dans le tube digestif
 → Particularité teicoplanine : **biodisponibilité IM de 94%**
- Distribution rapide dans les tissus
 pénétration dans le SNC
 faible pour la vancomycine
 insuffisante pour la teicoplanine
- Elimination rénale
 $t_{1/2}$ longue pour la teicoplanine (liaison aux protéines)

Limitation
pour l'usage
dans les méningites

Rein: cible de la toxicité
Ajustement de dose en cas d'IR

Indications

- Antibiotiques réservés au milieu hospitalier

- Voie orale:
 - ▣ Décontamination digestive
 - ▣ Colite à *Clostridium difficile*

- Voie intraveineuse:
 - ▣ infections sévères à staphylocoques résistants aux autres antibiotiques (SAMR)
 - Endocardites, septicémies
 - Infections de l'os et des tissus mous
 - Méningites (vanco)

- Restriction stricte de l'usage pour éviter d'en arriver à la situation aux USA

EI

- Phlébite au site d'injection.
- Syndrome de l'homme rouge (Vanco): hypotension, libération d'histamine → injection lente.
- Toxicité rénale et auditive:
 - Éviter les associations avec d'autres médicaments oto- ou néphro-toxiques (aminoglycosides).
 - Monitoring des taux sériques.

CONCLUSION

- ❑ L'antibiotique reste un outil important dans la thérapeutique anti-infectieuse
- ❑ Sa prescription doit respecter certaines règles généraux
 - Choix de l'ATB : selon: la bactérie , le foyer infectieux, le patient
 - Discuter l'association ou non d'ATB
 - Respect de : posologie, voie d'administration, durée du traitement
 - Surveillance d'effets indésirables
 - Respect des Contre indications
- ❑ La vigilance est nécessaire devant toute prescription d'ATB
- ❑ L'utilisation rationnelle des ATB est essentielle , devant la croissance actuelle des résistances