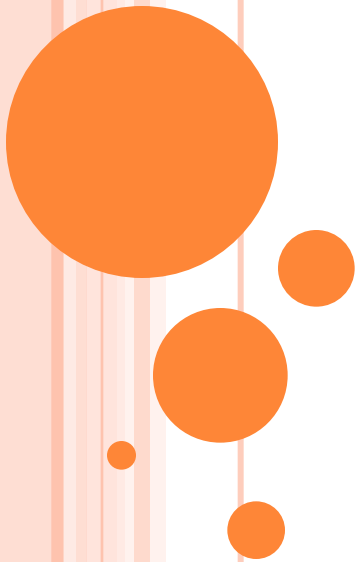


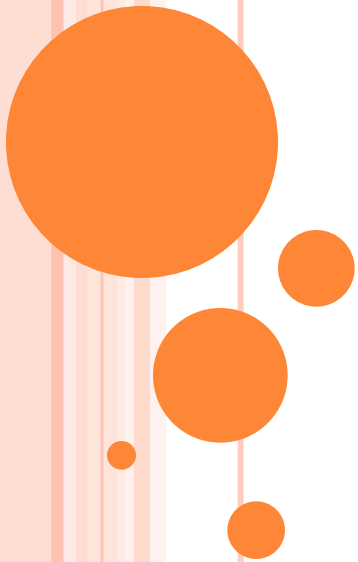
Faculté de médecine  
département de médecine dentaire  
3<sup>ème</sup> année  
Module de pharmacologie

# Les antibiotiques



Partie 1 :

Généralités



# DÉFINITION ET MODES D' ACTION / RÉSISTANCE

- Historique
- Définition
- Mode d' action, mode de résistance



# HISTORIQUE

- 1877: Pasteur et Joubert observent : 1 microorganisme (MO) se multiplie mal dans un liquide envahi de moisissures
- 1897: Ernest Duchesne observe les palefreniers : pour éviter infection des plaies de leurs chevaux, ils enduisent de moisissures recouvrant les cuirs placés dans des endroits chauds, humides et sombres des écuries. Il décrit ainsi l'inhibition de la croissance des MO par une moisissure: un **Pénicillium**
- 1928 : Découverte de la pénicilline G par A. Fleming
- 1940: Chain obtient une forme stable et utilisable *in vivo* (essai sur des souris) de la pénicilline. **Elaboration du premier antibiotique.**
- 1942: production industrielle de la pénicilline qui sera utilisée et bénéfique pendant la 2<sup>o</sup> guerre mondiale



# DÉFINITION DES ANTIBIOTIQUES

- Substance chimique élaborée par des MO capable:
  - d'inhiber la multiplication (action bactériostatique)
  - de tuer (action bactéricide)les bactéries sans nuire à l'organisme qui les héberge !!
- ATB utilisé que dans les circonstances où l'on est en droit d'attendre un bénéfice = infection bact déclarée et identifiée
- L'ATB est défini par son **spectre** : ensemble des bactéries sur lesquelles l'ATB est actif in vitro




# RAPPEL BACTÉRIES

**Bactéries** = micro-organismes unicellulaires

N'appartenant ni au règne végétal, ni au règne animal

- Possèdent ensemble des mécanismes nécessaires à reproduction autonome : scissiparité
- Vivent isolées, par deux ou en colonies

## Classification des bactéries :

- **Saprophytes** :
    - Présentes dans environnement
    - Occasionnellement chez homme
    - Non vectrices de maladie
  - **Commensales**
    - Hôtes habituels d'un organisme sans lui causer de dommage
  - **Opportuniste**
    - Saprophytes ou commensales
    - Vectrices de maladies
- 

# RAPPEL BACTÉRIES

## Classification des bactéries :

### ○ Selon morphologie:

- **COCCI**: cellules rondes, isolées ou en colonies
- **BACILLES**: cellules allongées, +/- mobiles
- **SPIROCHETES**: Cellules spiralées

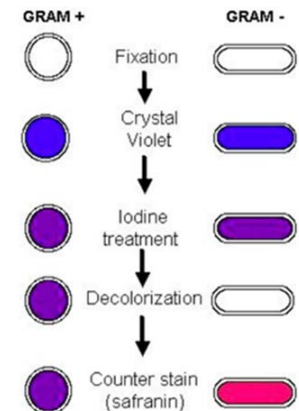
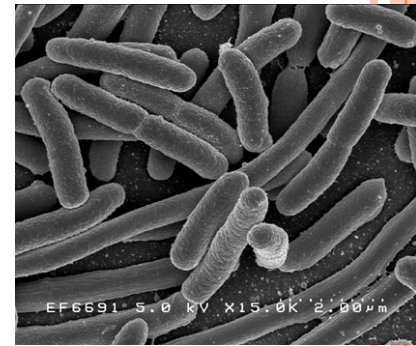
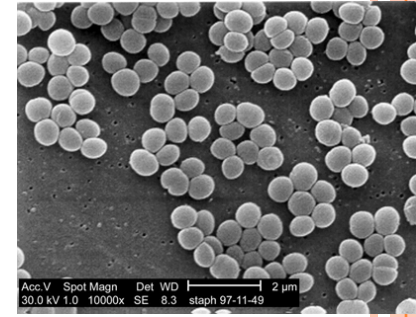
### ○ Selon coloration de Gram

Technique décoloration permettant de visualiser les bact à examen microscopique - Mise en évident des différences de structures de la paroi des bact

- Après coloration :

Cellules violettes : Gram+

Cellules rose : Gram-



# RAPPEL BACTÉRIES

## Coque G+

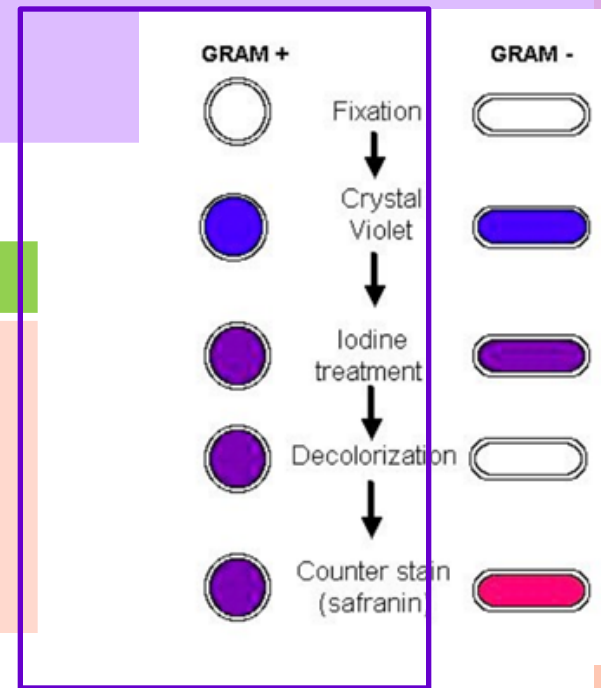
- Staphylocoque (furoncle, abcés..)
- Streptocoques pyogenes (angine, scarlatine)
- Pneumocoque (sinusite, otite, pneumonie, méningite)
- Entérocoque
- Strepto B (méningite, septicémie)
- autres streptocoques (endocardite, septicémie)

## Bacille G+

- *Corynebacterium diphtheriae* (diphthérie)
- *Listeria monocytogenes* (listeria)
- *Bacillus anthracis* (charbon)
- *Nocardia*
- *Actinomyces*

## Anaérobie

- *Clostridium tetanii* (tétanos)
- *Clostridium botulinum* (botulisme)
  - *Clostridium perfringens*
  - *Bacteroides fragilis*
  - *Clostridium difficile*





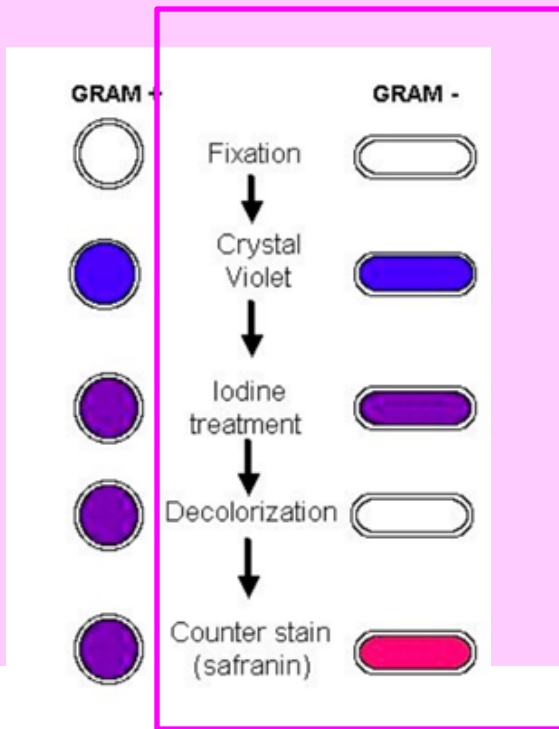
# RAPPEL BACTÉRIES

## Coque G-

- *Neisseria meningitidis* (méningite)
- *Neisseria gonorrhoeae* (MST)
- *Moraxella catarrhalis*

## Bacille G-

- *Vibrio cholerae* (choléra)
- *Campylobacter* (diarrhée)
- *Helicobacter pylori* (ulcère)
- **Entérobactérie :**
  - Salmonella* (diarrhée)
  - Shigella* (diarrhée)
  - Klebsiella pneumoniae* (pneumonie)
  - Escherichia coli* (infection urinaire)
  - Yersinia enterocolitica* (diarrhée)
  - Yersinia pestis* (peste)
  - Enterobacter* (méningite, septicémie, infection biliaire)
  - Serratia* (méningite, septicémie, infection biliaire)
  - Pseudomonas aeruginosa* (infection urinaire, pneumopathie)
  - Acinetobacter*
  - Haemophilus* (méningite)

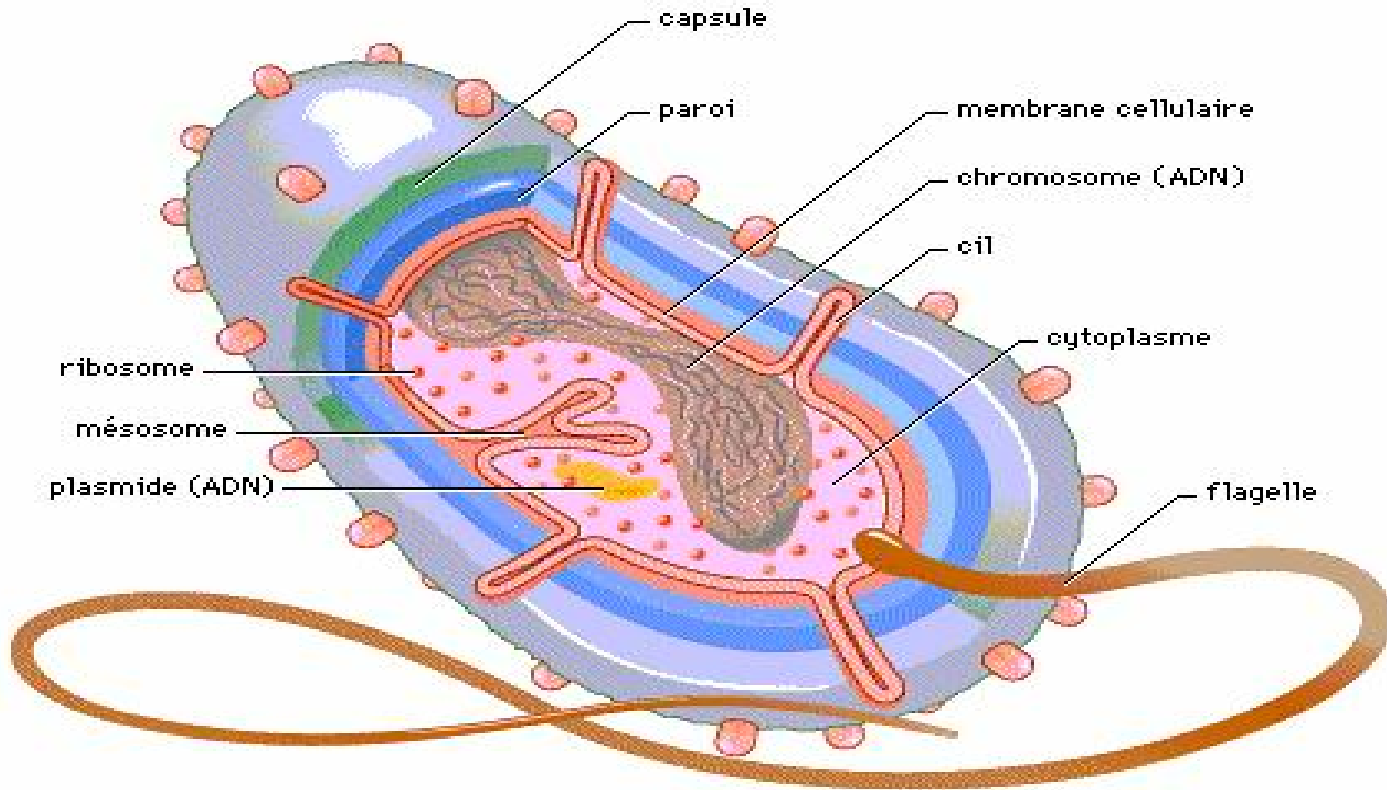


# MODE D'ACTION DES ATB

- Activité = résultat des interactions :  
Organisme/ATB & ATB/Bactérie
- Pour être actif : ATB doit
  - Avoir un mode d'action compatible avec le germe supposé ou identifié
  - Diffuser localement à des concentrations efficaces
  - Avoir un temps de contact avec le germe suffisant pour permettre la pénétration jusqu'à sa cible bactérienne
  - Ne pas être inactivé
  - Être capable de se lier à sa cible



# SITE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES



- Flagelles, cils : mobilité
- Pili : fixation
- Spore bactérienne : forme de résistance bact



# MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

- **Capsule bactérienne:**

organe facultatif, épaisseur variable, activité antigénique

- **Paroi:** polysaccharides - enveloppe externe très résistante, rôle de protection  **β-Lactamines, Glycopeptides**

- **Membrane cytoplasmique:** barrière osmotique, pénétration sélective, intervient dans la division cellulaire

 **Colistine**

- **Cytoplasme :** Gel amorphe contenant des ribosomes, lieu de synthèse et stockage protéique

 **Tétracyclines, Thiophénicol**

- **Génome:**

Double brin d'ADN circulaire, plasmides

 **Quinolones, Sulfamides**  
**Nitro-imidazolés**

# PRINCIPES DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

- **ATB curative** : inf bact prouvée cliniquement ou bactériologiquement
- **ATB préventive** : destinée à prévenir une inf bact (patients fragilisés, pré ou post op)
- **Durée du ttt**: 5 à 10 jours en moyenne

Si durée > : risque écologique accru et coût ↑

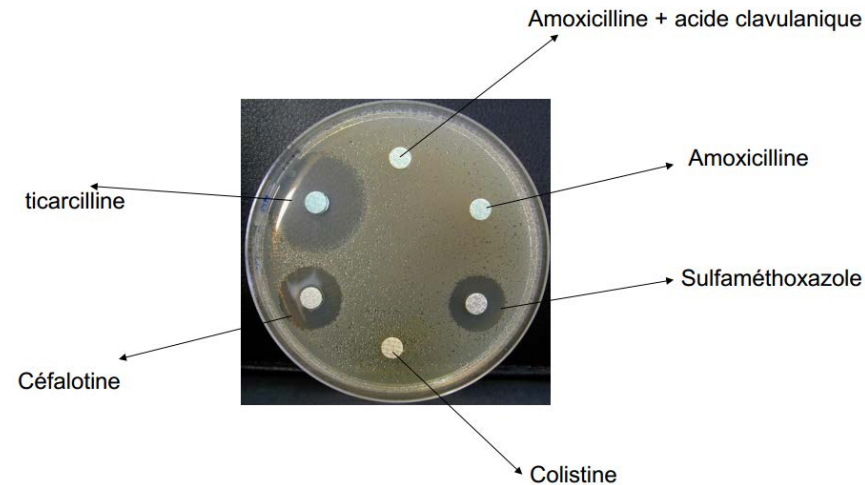
Certaines inf sévères ou profondes nécessitent des ttt longs (ostéites, prostatites, endocardites...)

## ○ **Choix ATB** :

- **Probabiliste** : situation clinique permet de présumer du diagnostic et exige une antibiothérapie immédiate en raison du risque évolutif,
- **Antibiogramme** : Isolement de la bactérie est réalisable

# SPECTRE / ANTIBIOGRAMME

- Déterminé expérimentalement par l'antibiogramme



- Permet de définir les ATB vis-à-vis desquels la souche bactérienne isolée est sensible
- De guider la prescription
- De surveiller la survenue et l'évolution des résistances acquises

*Nécessaire de pratiquer les prélèvements bactériologiques nécessaires, de façon impérative avant le début de l'antibiothérapie*

# SPECTRE ACTIVITÉ DES ATB

- **Espèces habituellement S**
  - spectre naturel de ATB
  - souches résistantes < 10%.
- **Espèces modérément S**
  - peu sensibles à ATB
  - Ttt impose de fortes doses
- **Espèces inconstamment S**
  - spectre naturel de ATB
  - fréquence de R acquise > 10%.
  - Sensibilité imprévisible, donc antibiogramme nécessaire
- **Les espèces résistantes**
  - fréquence de résistance > 90%,



# RÉSISTANCE DES ANTIBIOTIQUES

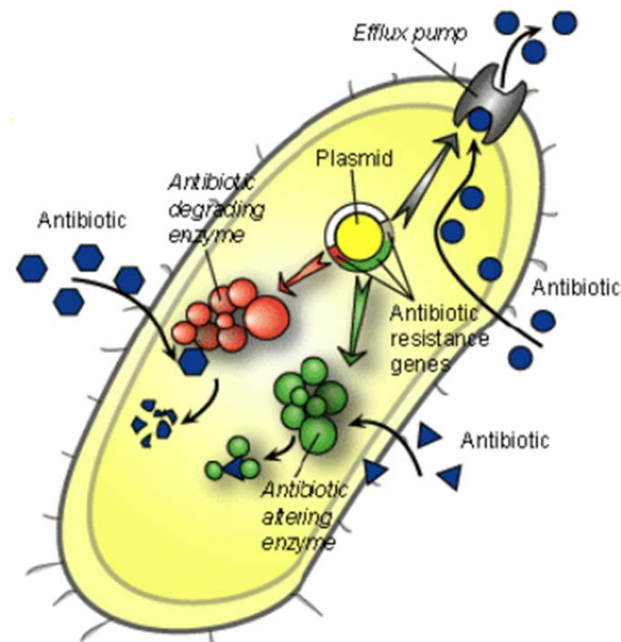
- Problème de santé publique : émergence très rapide de bcp souches bact devenues insensibles à ATB → nbre ATB efficaces se restreint
- **Résistance naturelle ou intrinsèque:** existe si germe n'appartient pas au spectre de l'ATB (ex: BGN sont naturellement R aux macrolides par imperméabilité membranaire)
- **Résistance acquise:** due à l'emploi abusif ATB: résistance due à l'apparition de germes mutants dus aux ttt ATB lui-même
  - Résultat d'une prise de trop courte durée de l'ATB
  - Ou d'une automédication répétitive
- **Résistance croisée** dans une même famille (ex R à toutes les pénicillines)



# RÉSISTANCE DES ANTIBIOTIQUES

4 mécanismes de résistances :

- Défaut de perméabilité de la paroi bactérienne / ATB
- Excrétion de l'ATB
- Défaut d'affinité de la cible pour ATB : modif de la cible
- Inactivation de l'ATB par synthèse d'enzymes : production d'enzymes ( $\beta$ -lactamase, céphalosporinase)



# INTÉRÊT DES ASSOCIATIONS D' ATB

- **Monothérapie** suffisante dans plupart des infections courantes
- **Associations pour**
  - Effet synergique
  - Limiter les risques d' émergence de mutants résistants
  - Élargir le spectre d' action si infection polymicrobienne
- Selon le **germe** causal: Mycobactéries, Pseudomonas
- Selon le **site de l' infection**: endocardite, infection neuro-méningée post-chirurgicale, infection ostéo-articulaire, addomino-pelvienne, infection respiratoire grave non documentée
- Selon le **terrain** ss-jacent: état critique, neutropénie, infection nosocomiale
- Selon **ATB**: rifampicine, fosfomycine, acide fusidique et fluoroquinolone dans les infections nosocomiales ou ostéo-articulaires chroniques



# MODALITÉS PRATIQUES

- Administration par voie orale
- Préparation des perfusions
- Examens biologiques



# ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE

- Comprimés, gélules, sachets, sirops, poudre ....
- Médicaments et repas
- Interactions avec autres médicaments
  - Pansements digestifs
  - Calcium , magnésium

# PRÉPARATION DES VOIES INJECTABLES

- IV, IVD, IVL, perfusion
- Préparation des perfusions
  - Choix du liquide de perfusion
  - Association avec autres ATB ou autres médicaments
- Voie IM
  - PA douloureux
- Rythme d'administration
  - À respecter impérativement

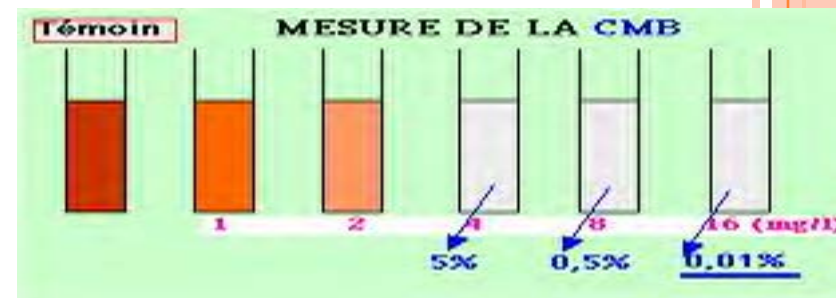


# EXAMENS BIOLOGIQUES

- Antibiogramme
- CMI : conc min inhibitrice: plus petite conc d'ATB qui inhibe toute culture visible d'une souche bact après 18 h de culture à 37° → effet bactériostatique



- CMB: conc min bactéricide: plus petite conc d'ATB laissant < 0,01% de survivants de l'inoculum initial après 18 h de culture à 37°C → effet bactéricide



- Dosage antibiotique

# CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

- Nombre molécules élevé => nécessité de regroupement
  - **Parenté structure chimique**
  - **Mode d'action** : inhib synthèse paroi, mb cytoplasmique, synthèse protéique, synthèse ADN ..
  - **Spectre d'action**
  - **Pharmacocinétique**

## Concentration / Temps dépendant

- **ATB temps dépendants**
  - Béta-lactamine (pénicilline, céphalosporine), glycopeptides, macrolides, tétracyclines
- **ATB concentration dépendants**
  - Aminosides, fluoroquinolones, imipénème, kétolides,

## ● ATB bactéricides

- Pénicillines
- Quinolones
- Aminosides
- Glycopeptides
- Fosfomycine
- Rifamycines

## ● ATB bactériostatiques

- Macrolides
- Lincosamides
- Synergistines
- Cyclines
- Sulfamides
- Chloramphenicol
- Acide fusidique

- **ATB "orphelins"** : acide fusidique, fosfomycine, triméthoprime



# PRINCIPALES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUES

- Béta-Lactamines: Pénicillines et Céphalosporines
- Aminosides
- Macrolides
- Glycopeptides
- Tétracyclines
- Sulfamides
- Fluoroquinolones
- Imidazolés
- Divers



# FAMILLE DES B-LACTAMINES

- Structure de base: cycle  $\beta$ -lactame
- **Inhibent enzymes qui synthétisent le peptidoglycane (paroi)** - Uniquement sur les cellules en duplication
- Effet bactériostatique et bactéricide temps dépendant
- **Synergie avec les aminosides**
- **Risque d'allergie:** interrogatoire précis du patient nécessaire
- IM douloureuses: adjonction de lidocaïne
- Famille la plus prescrite en ville : 1° intention





# CLASSIFICATION DES B LACTAMINES

- Pénicillines G & V
- Pénicillines M
- Pénicillines A
- Carboxypénicillines
- Uréidopénicillines
- Céphalosporines
- Carbapénèmes
- Monobactams

Péni G	I.V I.M
Péni V	ORACILLINE*
Péni M	cloxacilline ORBENINE*

Péni A	Amoxicilline CLAMOXYL* + Ac clavulanique : AUGMENTIN*
--------	-------------------------------------------------------------

	C1G	C2G	C3G
Per os	Céfalexine KEFORAL® Céfaclor ALFATII® Céfadroxil ORACEFAL® Céfradine KELSEF® Céfatrizine CEFAPEROS®	Céfuroxime ZINNAT® Céfoxitine MEFOXIN® Céfamandole	Cefixime OROKEN® Céfotiam TAKETIAM® Cefpodoxime ORELOX®
inj	Céfalotine CEFALOTINE® Céfapirine CEFALOBJECT® Céfazoline CEFACIDAL®		Cefotaxime CLAFORAN® Ceftriaxone ROCEPHINE® Ceftazidime FORTUM® Cefpirome CEFROM® Cefepime AXEPIM®

# PÉNICILLINES + INHIBITEUR $\beta$ LACTAMASE

- **Acide clavulanique : Inhibiteur  $\beta$ lactamase**
  - + amoxicilline: AUGMENTIN\*
  - + ticarcilline: CLAVENTIN\*
- **Tazobactam : Inhibiteur  $\beta$ lactamase**
  - + pipéracilline: TAZOCILLINE\*



<b>Augmentin</b>	$\neq$	<b>Clamoxyl</b>
=		=
<b>Amoxicilline + Acide Clavulanique</b>		<b>Amoxicilline</b>



**Augmentin** : ATTENTION aux différents dosages

	$\neq$		+	
1 flacon à 2g / <u>200</u> mg	$\neq$	1 flacon 1g/ <u>200</u> mg	+	1 flacon 1g/ <u>200</u> mg

# PÉNICILLINES G ET V

Spectre étroit, orienté CG+ & BG+

(pas d'action sur les BG-)

Indic: Angine Aigüe streptococcique,  
gangrène gazeuse, septicémie à *Clostridium perfringens*,  
syphilis, actinomyose, leptospirose, prophylaxie

## Pénicillines M

---

● Indic: **Staph** sensibles (cutanée ou parties molles, ostéo-articulaires, pulmonaires, génito-urinaires, septicémiques..)

Uniquement ORBENINE / poso adulte : 2-3g /j



# PÉNICILLINES A

- Spectre d'action : spectre Péni G + entérocoques et qq BG- (E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella, brucella...)
- Indic :
  - Inf ORL, ostéo articulaires, pulmonaires, génito-urinaires, rénales, digestives, méningées, septicémiques
  - Purpura fulminans, maladie de Lyme, Listériose, Pasteurellose,
  - Typhoïde, Eradication d'Helicobacter pylori
- Pharmacocinétique : Résorption digestive 2 X plus impte,  
Diffusion tissulaire – passe barrière placentaire et lait maternel  
Élimination urinaire - moindre toxicité



Ampicilline TOTAPEN® - Proampicilline PROAMPI®

Amoxicilline : CLAMOXYL® FLEMOXINE®, AMODEX®, AGRAM®

# PÉNICILLINES

- Indications : variés. Bactéricide par blocage de la synthèse de la paroi bactérienne.
- CI : allergie connue.
- Effets Indésirables :
  - Réaction allergiques : urticaire, éruptions, œdème de Quincke, choc anaphylactique.
  - Troubles digestifs : diarrhée, NV, candidoses digestives.
  - Rares : neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte hépatique



# CARBOXYPÉNICILLINES

- Spectre *Pseudomonas aeruginosa* = efficaces contre **pyocyaniques**.
- CI : allergie connue.
- Effets Indésirables :
  - Réactions allergiques : urticaire, éruptions, œdème Quincke, choc anaphylactique.
  - Troubles digestifs : diarrhée, NV, candidoses digestives.
  - Troubles ioniques : risque hypokaliémie, apport important de Na: hypernatrémie.
  - Rares : neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte hépatique

○ Ticarcilline : TICARPEN\* + Ac clavulanique : CLAVENTIN\*

## Urédopénicillines

- Formes inj
- élargissement spectre **BG-** et *Pseudomonas*

• Pipéracilline: PIPERILLINE\*



# CÉPHALOSPORINES

## ○ C1G :

- Spectre large : **Entérobact (Klebsiella, E. coli, proteus mirabilis), Staph non méti-R**, Haemophilus Influenzae
- Inf germes sensibles (inf ORL, respi, urinaires, ostéo-articulaires, cutanées)
- CI méningites (diffusion mauvaise dans LCR)



## ○ C2G: Spectre élargi vers G-

## ○ C3-4G : Spectre encore plus large vers les G-, et les souches hospitalières résistantes, peu actif sur Staphylo

- Inf Urinaires hautes ou basses, Urétrites gonococciques
- 1 administration / jour



# CÉPHALOSPORINES

## ○ Indic :

- Infections ORL, respiratoires, génito-urinaires, ostéo-articulaires, cutanées.
- Infections graves.
- Antibioprophylaxie.

## ○ CI : allergie connue.

## ○ Effets Indésirables :

- Réactions allergiques : urticaire, éruptions, œdème de Quincke, choc anaphylactique.
- Troubles digestifs : diarrhée, NV, candidoses digestives.
- Rares : neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie, atteinte hépatique



# CARBAPÉNÈMES

- Large spectre antibactérien
- Formes injectables
- Risques rénaux et neurologiques

- Imipenem :TIENAM\*
- Ertapenème: INVANZ\*
- Meropénème: MERONEM\*
- Doripénème: DORIBAX\*



## Monobactams

- Structure: monocycle (azetidinone)
- Un seul représentant: Aztréonam: AZACTAM\*
- Spectre **BG-**



DC	Voies	Informations brèves
<b>BÉTALACTAMINES</b>		
<b>Pénicillines</b>		
<b>Pénicillines G et V</b>		Antibiotique historique de référence. Peu prescrit en France, beaucoup plus dans le nord de l'Europe où les résistances bactériennes sont bien moindres.
Benzylpénicilline	IV IM*	
Benzathine benzylpénicilline (retard)	IM	
Phénoxy méthylpénicilline	oral	
<b>Pénicillines A (aminopénicillines)</b>		Pénicilline à spectre élargi, elle garde une place majeure, et présente même un regain d'intérêt dans les infections communautaires.
Amoxicilline	IV IM oral	
Ampicilline	IV IM	
<b>Carboxypénicilline</b>		Élargissement du spectre sur des bacilles Gram négatifs dont le pyocyanique. Performances améliorées en association avec un inhibiteur des bêta lactamases.
Ticarcilline <sup>H</sup>	IV	
<b>Urédopénicilline</b>		
Pipéracilline <sup>H</sup>	IV IM	
<b>Pénicilline M</b>		Pénicilline antistaphylococcique de référence (excepté pour les staphylocoques résistant à la méticilline - SARM).
Oxacilline	IV	
Cloxacilline	IV oral	
<b>Carbapénem</b>		
Imipénem <sup>H</sup>	IV	Progrès majeur pour leur activité sur des bactéries essentiellement à Gram négatif résistant aux autres produits du groupe, notamment celles sécrétant des BLSE (bêta lactamases à spectre élargi). Mais sensibles aux carbapénémases : challenge des résistances de demain.
Ertapénem <sup>H</sup>	IV	
Méropénem <sup>H</sup>	IV	
Doripénem <sup>H</sup>	IV	
<b>Monobactam</b>		
Aztréonam <sup>H</sup>	inhal IV IM	Seulement sur bacilles Gram négatif ; échappe aux accidents allergiques des autres bêta lactamines.

DC	Voies	Informations brèves
<b>Céphalosporines</b>		
<b>C1G (1<sup>re</sup> génération)</b>		<p>Le classement habituel des céphalosporines en 3 générations est justifié par la chronologie de leurs développements (à partir de 1960), mais aussi par l'élargissement progressif du spectre, en particulier sur les bacilles Gram négatif et un peu sur les anaérobies.</p> <p>Il y a cependant une grande différence entre les formes parentérales, seuls antibiotiques majeurs de la classe, et les formes orales, dont la biodisponibilité médiocre ne permet jamais d'obtenir des concentrations sériques comparables.</p> <p>Le traitement d'infections sévères requiert des céphalosporines injectables. Les céphalosporines orales ne peuvent au mieux traiter que des infections bénignes, ou spécifiques, et ne peuvent guère être utilisées comme traitements de relais.</p> <p>La ceftriaxone, céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération, occupe une place à part : sa longue <math>\frac{1}{2}</math> vie (8 heures) permet une seule administration quotidienne. Il s'agit d'un médicament majeur à l'hôpital comme en ville.</p> <p>La ceftaroline est une nouvelle céphalosporine dont la place dans les stratégies n'est pas établie en France.</p>
Céfalotine <sup>H</sup>	IV IM	
Céfazoline <sup>H</sup>	IV IM	
Céfaclor	oral	
Céfradine	oral	
Céfradoxil	oral	
Céfalexine	oral	
<b>C2G (2<sup>e</sup> génération)</b>		
Céfamandole <sup>H</sup>	IV IM	
Céfoxitine <sup>H</sup>	IV	
Céfuroxime	IV IM	
Cefuroxime axétil	oral	
<b>C3G et C4G (3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> générations)</b>		
Céfépime <sup>H</sup>	IV IM	
Céfixime	oral	
Céfotaxime <sup>H</sup>	IV IM	
Céfotiam hexétil	oral	
Cefpodoxime proxétil	oral	
Ceftazidime <sup>H</sup>	IV IM	
Ceftriaxone	IV IM SC	
<b>Autre céphalosporine</b>		
Ceftaroline <sup>H</sup>	IV	
<b>Inhibiteurs de bêtalactamases</b>		
Acide clavulanique + amoxicilline (coamoxyclovanate)	IV oral	<p>L'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique permet d'élargir le spectre à des germes sécréteurs de pénicillinases : staphylocoques, certains anaérobies et certains bacilles Gram négatif.</p> <p>Les autres associations sont indiquées pour le traitement d'infections chez les patients immunodéprimés.</p>
Acide clavulanique + ticarcilline <sup>H</sup>	IV	
Sulbactam + ampicilline	IV IM	
Tazobactam + pipéracilline <sup>H</sup>	IV	

# AMINOSIDES



- Bactéricidie rapide - Marge thérapeutique étroite
- **Action sur ARN ribosomal:** inhibition synthèse des protéines
- Spectre large: **Gram(+), staphylo** en association, **BG-**
- Indications : associé avec  $\beta$ -lactamines dans inf endocardiques, respiratoires, génito-urinaires, rénales, ostéo-articulaires, cutanées, septicémiques.
- **Pas d'absorption digestive = utiliser la voie parentérale**  
→ cp servent uniquement aux ttt locaux (décontamination digestive)
- Administration parentérale : 1 ou 2 injections IM ou perf

DC	Voies	Informations brèves
<b>AMINOSIDES</b>		
Amikacine <sup>H</sup>	IV IM	La streptomycine est l'antibiotique historique de la tuberculose. La spectinomycine n'est indiquée que pour les urétrites et cervicites gonococciques. Les autres aminosides ont une place majeure pour le traitement, en association avec d'autres familles, d'infections graves.
Gentamicine	IV IM	
Netilmicine	IV IM	
Spectinomycine	IM	
Streptomycine	IV IM	
Tobramycine	inhal IV IM	



- Netilmicine: NETROMICINE\*
- Gentamycine: GENTALLINE\*

- Tobramycine: NEBCINE\*
- Amikacine: AMIKLIN\*

# AMINOSIDES

## ○ Ototoxicité : risque de surdité

- Incidence de 3 à 14%
- Atteinte irréversible des cellules ciliées de l'oreille interne
- Dose cumulative et durée du ttt plus importante / conc sériques
- Facteurs de risque : IR, autres médicaments oto-toxique
- 1° signes cliniques: vertiges, sensation de plénitude dans les oreilles, Perte dans les aigus asymptotique
- Surveillance en cas de ttt long et/ou facteurs de risque

## ○ Néphrotoxicité

- Lésions Réversible des cellules TCP
- Gentamycine = tobramycine > netilmicine > amikacine
- 10% des ttt & Facteurs favorisants
  - Adaptation des doses chez l'IR
  - Éviter les associations avec des trt néphrotoxiques

## ○ Rares réactions allergiques

## ○ CI chez la femme enceinte



# MACROLIDES

- **Activité bactériostatique** - Alternative aux Pénicillines
- **Spectre étroit** G+, anaérobies et intracellulaires
- Action sur ARN ribosomal: inhibition synthèse des protéines
- **Résistances** croisées entre les ATB de la famille



## ○ Indic :

- Inf ORL et broncho-pulmonaires
- Inf dentaires
- Inf cutanées ( Acnée juvénile )
- Inf génitales: (Chlamydia trachomatis, vaginose bactérienne )
- Prévention de toxoplasmose

## ○ CI : allergie rare & connue

## ○ Effets Indésirables :

- Troubles digestifs : diarrhée, NV, gastralgies, dl abdominales.
- Erythromycine IV : troubles du rythme et de la conduction cardiaque, irritation veineuse.

## ○ Bien toléré (enfant et femme enceinte)



# MACROLIDES



## Macrolides C 14

- Erythromycine
- Clarithromycine: ZECLAR\*

## Macrolides C 15

- Azithromycine :ZITHROMAX\*

## Macrolides C 16

- Roxythromycine: RULID\*
- Spiramycine ROVAMYCINE\*
- Josamycine JOSACINE\*



# APPARENTÉS AUX MACROLIDES

## Streptogramines ou Synergistines

- pristinamycine : PYOSTACINE\* cp
- Quinupristine + Dalfopriline : SYNERCID\* IV

## Lincosamides

- Clindamycine: DALACINE\* (PO, IM, IV)
- Lincomycine : LINCOCINE\* (PO, IM, IV)

## Kétolides

- Télithromycine : KETEK\*



## APPARENTÉS MACROLIDES

Télithromycine	oral	Ce kétolide a vu son avenir limité par des effets indésirables (hépatiques notamment).
<b>Lincosamides</b>		
Clindamycine	IM** IV <sup>H</sup> oral	Les lincosamides sont essentiellement prescrits pour des infections abdominales, cutanées ou osseuses.
Lincomycine	IM IV <sup>H</sup> oral	
<b>Synergistine</b>		
Pristinamycine	oral	La seule synergistine restante vient de voir ses indications réduites.



# GLYCOPEPTIDES

- **Propriétés: bactéricide**
- Spectre étroit : **Cocci G+ G-, anaérobies**
- Indic :
  - Inf sévères à staphylocoques et entérocoques R/ autres ATB
  - Colites pseudo-membraneuses à Clostridium difficile.
  - Prophylaxie des endocardites si allergie à la pénicilline.
- CI : allergie connue.
- Effets Indésirables :
  - **Toxicité Rénale et Auditiv**
  - **Risques de veinites**
- Voie parentérale



- Vancomycine: VANCOCINE\*
- Tétracycline: TARGOCID\*

## GLYCOPEPTIDES

Tétracycline <sup>H</sup>	IV IM	Après 50 ans, la vancomycine reste le traitement de référence des staphylocoques résistants à la métiline.
Vancomycine <sup>H</sup>	IV	

# CYCLINES

- Activité antibactérienne **Bactériostatique**
- **Action sur l'ARN ribosomal: inhibition de la synthèse des protéines**
- Très large spectre: bactéries G(+) et G(-), mycoplasmes, Chlamydiae, Rickettsies
- Pénétration intra-cellulaire (brucellose, chlamydiae)
- **Antagonisme avec  $\beta$  lactamines et aminosides**
- Voie d'administration:
  - Orale : Éviter les produits laitiers, pansements gastriques, médicaments contenant Fer, Ca, Mg
  - Injectable: Ne pas mélanger avec Ca et Mg



# CYCLINES

## Indications :

- Brucellose (association avec rifampicine)
- Infs génitales à Chlamydia et Mycoplasma
- Maladies infectieuses transmises par des animaux : (Rickettsioses, Fièvre boutonneuse méditerranéenne, Fièvre Q, Endocardite à Coxiella; Griffures ou Morsures d'animaux, Pneumopathies atypiques (chlamydioses, psittacoses) Pasteurellose, Maladie de Lyme)
- Affections dermatologiques : acnés rosacée
- Chimio prophylaxie du paludisme et ttt (doxy+quinine), du choléra, de la peste et du charbon
  
- **Antibioprophylaxie.**
- **CI** : allergie connue, IH, IR, exposition au soleil ou aux UV.

# CYCLINES

## Effets Indésirables:

- **Troubles digestifs** : Déséquilibre de la flore, candidose digestive dans 10% des cas, ulcération, gastralgie, diarrhée, NV
- **Lypoplasie de l'émail, Coloration des dents** : CI chez la femme enceinte et enfants de moins de 8 ans
- Photosensibilisation cutanée
- Toxicité rénale et hépatique
- Rares: leucopénie, anémie, thrombopénie, réactions allergiques

## CYCLINES

Doxycycline	IV oral	La doxycycline sera de plus en plus la molécule de référence de la famille.
Limécycline	oral	La minocycline n'est plus réservée qu'à certaines situations en raison de son profil de risque défavorable.
Méthylènegycline	oral	La tigécycline est destinée à des germes multirésistants en l'absence d'alternative disponible.
Minocycline <sup>H</sup>	oral	
Tigécycline <sup>H</sup>	IV	

- Doxycycline: VIBRAMYCINE\*



# SULFAMIDES

- **Action bactériostatique**
- **Action sur l'ADN bactérien** par inhibition de synthèse
- Indications :
  - Infections urinaires et génitales,
  - Toxoplasmose pneumocystose
- CI : allergie connue.
- Effets Indésirables :
  - Réactions allergiques : urticaire, éruptions, œdème de Quincke, bronchospasme.
  - Troubles digestifs : anorexie, diarrhée, NV.
  - Troubles hématologiques : anémie, neutropénie, thrombopénie.



SULFAMIDES		
Sulfadiazine	oral	Toxoplasmose chez l'immunodéprimé.
Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole + triméthoprime)	IV/oral	Moins prescrit en raison d'effets indésirables graves, il reste un antibiotique majeur à l'heure des résistances nouvelles.

Cotrimoxazole: Sulfaméthoxazole/Triméthoprime = BACTRIM\* IV, PO


# QUINOLONES

- Spectre étroit : **Non-fluoré = QUINOLONES 1° génération**
  - **Gram (-)** uniquement
  - Indications urinaires
- Spectre large : **FLUOROQUINOLONES**
  - **Bactéricidie**
  - **Action sur l'ADN bactérien** par inhibition de synthèse :  
Inhibition ADN gyrase
  - Spectre d'action : **Cocci (+) (staphylo)** et **(-)** (gonocoque), **BGN**, Légionelles, **chlamydiae**, **mycoplasmes**, **Pyocyannique** pour ciprofloxacin
  - Voies d'administration orales et inj
- Indic: inf à germes sensibles ↔ très bonne diffusion dans l'os, dans la prostate

Ac pipémidique : PIPRAM\*





# FLUOROQUINOLONES

- Spectre d'action très large : G+ et G-
    - Entérobactéries : E. coli, Salmonella, Shigella, H. influenza, Neisseria gonorrhoeae, Campylobacter, Bacillus anthracis.
    - Peu actif / Streptocoques, Pneumocoques.  
Résistances/Staphylocoques.
    - Actifs contre les bactéries intracellulaires : Chlamydia, Mycoplasma, Legionella, Brucella.
  - Principales indications:
    - Inf urinaires +/- pyélo-néphrite
    - Inf génitales (H F) gonococcie
    - Inf gastro-intestinales (typhoïde, certaines diarrhées bactériennes)
    - Inf **ORL**: sinusites chroniques et otites chroniques
    - Inf ostéo-articulaires à germe documenté.
- 

# QUINOLONONES

## Fluoroquinolones

- A-Ciprofloxacin : CIFLOX\*
- Norfloxacin : NOROXINE\*
- Péfloxacin : PEFLACINE\*
- Ofloxacin : OFLOCET\*
- Lévofoxacin : TAVANIC\*
- Moxifloxacin : IZILOX\*

DC	Voies	Informations brèves
<b>QUINOLONONES</b>		
Acide pipéridique	oral	  <p>Les fluoroquinolones ont 25 ans. Surprescrites, elles ont fait émerger des résistances (<i>E. coli</i> en particulier), imposant des réserves d'usage. La lévofoxacin vient de voir ses indications limitées au traitement « de deuxième intention ». Moxifloxacin et péfloxacin sont d'utilisation marginale en raison d'effets indésirables sévères.</p>
Ciprofloxacin	IV <sup>H</sup> oral	
Énoxacin	oral	
Fluméquine	oral	
Lévofoxacin	IV <sup>H</sup> oral	
Loméfoxacin	oral	
Moxifloxacin	IV <sup>H</sup> oral	
Norfloxacin	oral	
Ofloxacin	IV <sup>H</sup> oral	
Péfloxacin <sup>H</sup>	IV oral	



# QUINOLONES

## Effets secondaires

- Photosensibilisation et éruption cutanée
- Arthralgies, myalgies, tendinites
- Gastralgies, nausées
- Troubles neurosensoriels: céphalées, vertiges, troubles psychiques

## CI

- Grossesse (hypertension intracrânienne du nourrisson)
- Allaitement
- Enfant < 15 ans (troubles articulaires)
- Déficit en G6PD



# IMIDAZOLÉS

## ○ Action bactéricide

## ○ Indications

- infections à **bactéries anaérobies** sensibles dans toutes leurs localisations, infections dentaires
- Prophylaxie des infections à anaérobies en chirurgie
- Amibiase, Trichomonase

## ○ CI : allergie connue.

## ○ Effets Ildaires :

Troubles digestifs : goût métallique dans la bouche, diarrhée, NV, dl abdominales.

## ○ Métronidazole: FLAGYL \*IV PO



# ANTIBIOTIQUES DIVERS

Acide fusidique : FUCIDINE \*IV, PO

- Action bactériostatique
- Indic: infections à staphylocoques

Fosfomycine FOSFOCINE\* IV

- Antibiotique bactéricide à spectre large
- À réserver à inf sévères dues à des germes multirésistants (staphylocoques méti-R)

Rifampicine: RIFADINE \*RIMACTAN\* IV, PO

- Action bactéricide
- Indic: Tuberculose, Brucellose, légionellose, inf sévères à staphylocoques multirésistants ( toujours en association)

<b>ATB</b>	<b>EII</b>	<b>IM</b>
<b>β-lactamines</b>	Allergie +++	
<b>Aminosides</b>	Toxicité rénale et auditive	
<b>Macrolides</b>	Bien tolérés Troubles digestifs	+++
<b>Fluoroquinolones</b>	Bien tolérés Troubles digestifs Photosensibilisation Tendinopathie	+
<b>Tetracyclines</b>	Coloration des dents chez enfants <8 ans Photosensibilisation Troubles digestifs	++
<b>Glycopeptides</b>	Toxicité rénale et auditive	

<b>Sulfamides</b>	Troubles hématologiques	+++
<b>5-nitro imidazolés</b>	Troubles digestifs Coloration des urines	
<b>Linézolide</b>	Troubles hématologiques Troubles de la vision	



# ACCIDENTS TOXIQUES

## Accidents rénaux (Céphalosporines)

- signes cliniques: diminution de la diurèse
- signes biologiques: ↗ urée et créatinine

Contrôle: ionogramme sanguin

## Accidents neuro-sensoriels (Aminosides, Pénicillines)

troubles cochléo-vestibulaires: signes cliniques: hypoacousie  
convulsions (pénicilline fortes doses)

Contrôle: dosage aminosides

## Accidents hépatiques (Tétracyclines et Rifampicine)


- Contrôle biologique: dosage des transaminases (ASAT, ALAT) et bilirubine

## Troubles ioniques ou métaboliques

Contrôle : ionogramme sanguin

- Hypocalcémie, hypokaliémie, et apport sodé augmenté
- Surveillance clinique: TA, pouls, conscience

# ACCIDENTS D ' INTOLÉRANCE : ALLERGIE

- **Hypersensibilité très fréquents avec  $\beta$ -lactamines, Sulfamides.**
  - **Si réintroduction mol** chez un patient ayant déjà un ATCD allergique avec la même mol
  - Accidents pouvant être immédiats svt graves:
    - choc anaphylactique avec chute de tension, dyspnée, sensation de malaise: urgence vitale
    - manifestations cutanéomuqueuses avec urticaire généralisé, œdème de Quincke: urgence vitale
  - **Interrogatoire** systématique avant le début ttt : **terrain allergique**
    - Surveillance personnes dès début administration ttt : recherche d ' un signe évocateur (TA, pouls, urticaire, œdème)
    - Accidents Idaires et apparaître entre le 3ème et 12ème jour
      - réactions cutanées
      - érythème pigmenté (exposition au soleil)
- 

# ACCIDENTS DIGESTIFS LIÉS À L'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DES ATB

- **Intolérance locale:** effet direct sur la muqueuse digestive: anorexie, N, V, gastralgies
- Diarrhées dues à la destruction de la flore saprophyte
  - **Prévention: yaourts, ultra levure**
- **Surinfection mycosique** (*Candida albicans*) dues à la modification de la flore saprophyte locale et d'une carence en vitamine B
  - Apparition d'un muguet buccal, mycose génitale
- **Colite pseudomembraneuse**
  - Plus rare : la destruction de la flore intestinale entraîne une entérocolite de pronostic grave due au développement d'un germe anaérobie strict (*Clostridium difficile*)



# RÈGLES DE PRESCRIPTION AB

## ○ Choix ATB en fonction

- Bactérie responsable
- Lieu de l'infection
- Terrain du patient CI
- Toxicité du produit
- coût

## ○ Choix de la posologie

- État du malade
- Germe
- Lieu de l'infection

## ○ Choix voie administration

- VO Infection gravité moyenne
- Ttt prolongé
- INJ si malade ne peut avaler
- ATB actif que par cette voie
- Inf graves, agir rapidement

## ○ Durée de traitement

- Tous les ATB sont inscrits en **Liste 1**
- Prescrit uniquement Sur **ordonnance**, Pas de renouvellement
- Certains sont Réservé à l'Hôpital
- **Surveillance** des personnes sous ATB : dépister et prévenir les incidents et accidents, évaluer l'efficacité du ttt

# “LE MAUVAIS USAGE” DES ANTIBIOTIQUES

- Ttt inutile: absence d'indication, associations injustifiées
- Absence de prélèvement avant ttt
- Non prise en compte de l'écologie locale
- Choix mol inapproprié : spectre insuffisant (non-anticipation de résistance ou épidémiologie)
- Alternative ttt par spectre plus étroit (moins coûteux)
- Ttt mal conduit
  - doses insuffisantes / trop élevées
  - intervalles trop courts / trop longs
  - voie d'administration inadaptée
- Risques toxiques non pris en compte
- Pas d'adaptation aux résultats bactériologiques
- Durée ttt incorrecte



# CONSÉQUENCES DU MAUVAIS USAGE

- ✓ Sélection/émergence de résistance
- ✓ Risque accru de transmission croisée et diffusion de la résistance
- ✓ Risque accru d'infection ultérieure, de ttt plus complexe
- ✓ ↗ morbidité & durée de séjour, de la charge de soins, des coûts d'hospitalisation
- ✓ Risque accru de mortalité par inadéquation de l'antibiothérapie initiale chez les patients fragilisés



MERCI POUR  
VOTRE ATTENTION

