

Syllabus national belge de pharmacologie
(coord.: Prof. A. Herchuelz [ULB])

Pharmacologie et Pharmacothérapie

Anti-infectieuse

1. Antibiotiques

2. Antifongiques

Françoise Van Bambeke, Dr Sc. Pharm.
Paul Tulkens, Dr. Méd.

**Unité de Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire
Université catholique de Louvain**

UCL 73.70 avenue E. Mounier 73
1200 Bruxelles
fax: 02/764.73.73

E-mail: vanbambeke@facm.ucl.ac.be, tulkens@facm.ucl.ac.be

avec la collaboration de
Youri Glupczynski (Dr Méd)
Marie-Paule Mingeot-Leclercq (Dr Sc. Pharm., Lic. Sc.)
et d'Etienne Sonveaux (Dr Sc.)

année 2007-2008

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier très vivement le Professeur J.P. Thys (Clinique des maladies infectieuses, Université Libre de Bruxelles, Hôpital Erasme) et le Dr Y. Van Laethem (Clinique des maladies infectieuses, Centre hospitalo-universitaire St Pierre) pour l'aide précieuse apportée à la révision scientifique de ce texte, et ceci dans le cadre de l'usage actuel des médicaments cités.

TABLE DES MATIERES

ANTIBIOTIQUES	1
PHARMACOLOGIE GENERALE DES ANTIBIOTIQUES	1
1. DEFINITION ET ORIGINE DES ANTIBIOTIQUES	1
2. CIBLES BACTERIENNES DES ANTIBIOTIQUES	1
2.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne	2
2.2. Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique	2
2.3. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs	2
2.4. Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques	3
2.5. Antibiotiques anti-anaérobies	3
3. PARAMETRES PHARMACODYNAMIQUES	3
3.1. Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides	3
3.2. Importance des pics de concentrations, des concentrations à la vallée et de l'aire sous la courbe	4
3.3. Effet postantibiotique	6
3.4. Synergie ou antagonisme	7
4. PRINCIPES GENERAUX DU CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE	7
4.1. Facteurs liés au microorganisme infectant	8
4.2. Facteurs liés au médicament	8
4.3. Facteurs liés au patient	9
5. COMBINAISON D'ANTIBIOTIQUES	11
RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	13
1. GENETIQUE MOLECULAIRE	13
2. MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES	13
2.1. Inhibition enzymatique de l'antibiotique	13
2.2. Altération de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie	15
2.3. Altération de la cible bactérienne	14
2.4. "Court-circuit" de l'action antibiotique	17
PHARMACOLOGIE SPECIALE DES ANTIBIOTIQUES	19
LES β-LACTAMES	19
1. STRUCTURE CHIMIQUE	19
2. MECANISME D'ACTION	21
2.1. Pénétration dans la bactérie	21
2.2. Activité antibactérienne	21
2.3. Caractéristiques pharmacodynamiques de l'activité antibiotique	23
3. RESISTANCE	24
LES PENICILLINES	29
1. STRUCTURE CHIMIQUE	29
2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES	29
2.1. Pénicillines sensibles aux pénicillinases	29
2.2. Pénicillines résistantes aux β -lactamases	30
2.3. Aminopénicillines	30
2.4. Carboxy- et uréido-pénicillines	31
2.5. Amidinopénicillines	32
3. PHARMACOCINETIQUE	32
4. EFFETS SECONDAIRES	33
5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	34

6. CONTRE-INDICATIONS	34
7. POSOLOGIE	34
LES COMBINAISONS PENICILLINE - INHIBITEUR DE β-LACTAMASE	37
1. STRUCTURE CHIMIQUE	37
2. MODE D'ACTION	37
3. SPECTRE D'ACTION	37
4. PROPRIETES PARTICULIERES ET INDICATIONS DES ASSOCIATIONS	37
4.1. Clavulanate - amoxycilline	37
4.2. Clavulanate - ticarcilline	38
4.3. Sulbactam – ampicilline	38
4.4. Tazobactam - pipéracilline	38
LES CEPHALOSPORINES	39
1. STRUCTURE CHIMIQUE	39
2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES	39
3. PHARMACOCINETIQUE	41
4. EFFETS SECONDAIRES	42
5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	42
6. CONTRE-INDICATIONS	42
7. POSOLOGIE	43
LES CARBAPENEMES	46
1. STRUCTURE CHIMIQUE	46
2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES	46
3. PHARMACOCINETIQUE	46
3.1. Imipénem	46
3.2. Méropénem	47
4. EFFETS SECONDAIRES	47
5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	47
6. PRECAUTIONS	47
7. POSOLOGIE	47
8. PERPECTIVES	48
LES MONOBACTAMES	49
1. STRUCTURE CHIMIQUE	49
2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES	49
3. PHARMACOCINETIQUE	49
4. EFFETS SECONDAIRES	50
5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	50
6. PRECAUTIONS	50
7. POSOLOGIE	50
LES GLYCOPEPTIDES	51
1. STRUCTURE CHIMIQUE	51
2. MECANISME D'ACTION	51
2.1. Activité antibactérienne	51
2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique	51
3. RESISTANCE BACTERIENNE	53
4. SPECTRE D'ACTIVITE	55
5. PHARMACOCINETIQUE	55
6. EFFETS SECONDAIRES	56
7. INDICATIONS	56

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	56
9. PRECAUTIONS	57
10. POSOLOGIE	57
11. PERSPECTIVES	57
ANTIBIOTIQUES DIVERS AGISSANT SUR LA PAROI OU LA MEMBRANE	59
1. COLISTINE/POLYMYXINES	59
2. BACITRACINE	59
3. CYCLOSERINE	59
LES MACROLIDES	61
1. STRUCTURE CHIMIQUE	61
2. MECANISME D'ACTION	61
2.1. Activité intrabactérienne	61
2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique	62
3. RESISTANCE BACTERIENNE	62
4. SPECTRE D'ACTIVITE	63
5. PHARMACOCINETIQUE	64
6. EFFETS SECONDAIRES	65
7. INDICATIONS	65
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	66
9. CONTRE-INDICATIONS	66
10. POSOLOGIE	67
11. PERSPECTIVES	67
LES LINCOSAMIDES	71
1. STRUCTURE CHIMIQUE	71
2. MECANISME D'ACTION	71
2.1. Caractéristiques de l'activité antibiotique	71
3. RESISTANCE BACTERIENNE	71
4. SPECTRE D'ACTIVITE	72
5. PHARMACOCINETIQUE	72
6. EFFETS SECONDAIRES	72
7. INDICATIONS	73
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	73
9. PRECAUTIONS	73
10. POSOLOGIE	73
LES SYNERGISTINES (STREPTOGRAMINES)	74
1. STRUCTURE CHIMIQUE	74
2. MECANISME D'ACTION	74
2.1. Caractéristiques de l'activité antibiotique	74
3. RESISTANCE BACTERIENNE	75
4. SPECTRE D'ACTION	75
5. PHARMACOCINETIQUE	75
6. EFFETS SECONDAIRES	76
7. INDICATIONS	76
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	76
9. POSOLOGIE	76
LES OXAZOLIDINONES	77
1. STRUCTURE CHIMIQUE	77
2. MODE D'ACTION	78

2.1. Activité antibactérienne	78
2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique	78
3. RESISTANCE BACTERIENNE	79
4. SPECTRE D'ACTIVITE	79
5. PHARMACOCINETIQUE	79
6. EFFETS SECONDAIRES	79
7. INDICATIONS	80
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	80
9. POSOLOGIE	80
LES PHENICOLES	81
1. STRUCTURE CHIMIQUE	81
2. MODE D'ACTION	81
2.1. Activité antibactérienne	81
2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique	81
3. RESISTANCE BACTERIENNE	82
4. SPECTRE D'ACTIVITE	82
5. PHARMACOCINETIQUE	82
6. EFFETS SECONDAIRES	83
7. INDICATIONS	83
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	83
9. CONTRE-INDICATIONS	84
10. POSOLOGIE	84
LES TETRACYCLINES	85
1. STRUCTURE CHIMIQUE	85
2. MODE D'ACTION	86
2.1. Pénétration dans la bactérie	86
2.2. Activité intrabactérienne	86
2.3. Caractéristiques de l'activité antibiotique	86
3. RESISTANCE BACTERIENNE	86
4. SPECTRE D'ACTIVITE	88
5. PHARMACOCINETIQUE	88
6. EFFETS SECONDAIRES	89
7. INDICATIONS	89
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	90
9. CONTRE-INDICATIONS	90
10. POSOLOGIE	90
LES AMINOGLYCOSIDES	91
1. STRUCTURE CHIMIQUE	91
2. MECANISME D'ACTION	92
2.1. Pénétration intrabactérienne	92
2.2. Activité intrabactérienne	93
2.3. Caractéristiques de l'activité antibactérienne	93
3. RESISTANCE BACTERIENNE	93
4. SPECTRE D'ACTIVITE ET CHOIX DES MOLECULES	95
5. PHARMACOCINETIQUE	96
6. EFFETS SECONDAIRES	97
6.1. Toxicité se manifestant à haute dose	97
6.2. Toxicité se manifestant aux doses cliniques	97
7. INDICATIONS CLINIQUES	99
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	99
9. CONTRE-INDICATIONS	100

10. POSOLOGIE	100
11. PRECAUTIONS PARTICULIERES	100
12. PERSPECTIVES	100
ACIDE FUSIDIQUE	101
LES ANSAMYCINES	102
1. STRUCTURE CHIMIQUE	102
2. MECANISME D'ACTION	102
2.1. caractéristiques de l'activité antibiotique	102
3. RESISTANCE BACTERIENNE	103
4. SPECTRE D'ACTIVITE	104
5. PHARMACOCINETIQUE	104
6. EFFETS SECONDAIRES	104
7. INDICATIONS	104
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	105
9. CONTRE-INDICATIONS	105
10. POSOLOGIE	105
LES FLUOROQUINOLONES	107
1. STRUCTURE CHIMIQUE	107
2. MODE D'ACTION	108
2.1. Pénétration dans la bactérie	108
2.2. Action intracellulaire	108
2.3. Caractéristiques de l'activité intrabactérienne	108
3. RESISTANCE	111
4. SPECTRE D'ACTIVITE	112
5. PHARMACOCINETIQUE	112
6. EFFETS SECONDAIRES	113
7. INDICATIONS	113
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	114
9. CONTRE-INDICATIONS	114
10. POSOLOGIE	115
11. PERSPECTIVES	115
SULFAMIDES ET DIAMINOPYRIDINES	117
1. STRUCTURE CHIMIQUE	117
2. MECANISME D'ACTION	118
2.1. Caractéristiques de l'activité antibiotique	118
3. RESISTANCE	118
4. SPECTRE D'ACTIVITE	120
5. PHARMACOCINETIQUE	120
6. EFFETS SECONDAIRES	120
7. INDICATIONS	121
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	121
9. CONTRE-INDICATIONS	121
10. POSOLOGIE	122
LES NITROIMIDAZOLES	123
1. STRUCTURE CHIMIQUE	123
2. MECANISME D'ACTION	123
2.1. Activation de l'antibiotique	123
2.2. Activité antibactérienne	124

2.3. Caractéristiques de l'activité antibiotique	124
3. RESISTANCE BACTERIENNE	124
4. SPECTRE D'ACTIVITE	124
5. PHARMACOCINETIQUE	125
6. EFFETS SECONDAIRES	125
7. INDICATIONS	125
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	125
9. CONTRE-INDICATIONS	126
10. POSOLOGIE	126
LES NITROFURANES	128
1. STRUCTURE CHIMIQUE	128
2. MECANISME D'ACTION	128
2.1. Activation de l'antibiotique	128
2.2. Activité antibactérienne	128
2.3. Caractéristiques de l'activité antibiotique	128
3. RESISTANCE BACTERIENNE	128
4. SPECTRE D'ACTIVITE	129
5. PHARMACOCINETIQUE	129
6. EFFETS SECONDAIRES	129
7. INDICATIONS	129
8. CONTRE-INDICATIONS	130
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	130
10. POSOLOGIE	130
LES ANTI-MYCOBACTERIES	131
1. TUBERCULOSTATIQUES MAJEURS	132
1.1. Substances à action uniquement tuberculostatiques	133
1.2. Antibiotiques à action tuberculostatique	133
2. ANTILEPREUX	134
2.1. sulfones	134
2.2. Clofazimine	134
3. ANTIBIOTIQUES DIRIGES CONTRE LE MAC (<i>Mycobacterium avium & complex</i>)	134
PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS BACTERIENNES	136
CAUSES D'ECHEC DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES	136
1. FAUX ECHECS	136
2. ECHECS LIES AU MALADE	136
2.1. Terrain propice aux infections	137
2.2. Sous-dosage de l'antibiotique	137
3. ECHECS LIES A L'ANTIBIOTIQUE	137
3.1. Défaut de pénétration	137
3.2. Inactivation <i>in situ</i>	138
4. ECHECS LIES AU MICROBE	138
PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE	140
1. DEFINITION	140
2. SITUATIONS JUSTIFIANT UNE CHIMIOPROPHYLAXIE	140
2.1. Prophylaxie liée à des actes chirurgicaux	140
2.2. Prophylaxie chez les patients anormalement sensibles aux infections	141

TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES	144
1. INFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	144
1.1. Abscès cérébraux	144
1.2. Méningites	145
1.3. Encéphalites	145
2. INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS	146
3. INFECTIONS OCULAIRES	146
4. INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES	146
5. INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFERIEURES	148
6. INFECTIONS CARDIOVASCULAIRES	150
7. INFECTIONS MUSCULOQUELETTIQUES	151
8. INFECTIONS GASTROINTESTINALES	152
9. INFECTIONS DES VOIES URINAIRES	153
10. INFECTIONS DES VOIES GENITALES	154
11. SEPTICEMIES	155
ANTIFONGIQUES	173
LES INFECTIONS FONGIQUES	173
LES POLYENES ANTIFONGIQUES	175
1. STRUCTURE CHIMIQUE	175
2. MODE D'ACTION	175
2.1. Activité antifongique	175
2.2. Caractéristiques de l'activité antifongique	176
3. RESISTANCE	176
4. SPECTRE D'ACTIVITE	176
5. INDICATIONS	177
6. CONDITIONS ET MOYENS D'ADMINISTRATION DE L'AMPHOTERICINE	177
7. PHARMACOCINETIQUE	177
8. EFFETS SECONDAIRES DE L'AMPHOTERICINE B	178
9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI	178
10. CONTRE-INDICATIONS	178
11. POSOLOGIE	179
LES AZOLES	180
1. STRUCTURE CHIMIQUE	180
2. MODE D'ACTION	180
2.1. Caractéristiques de l'activité antifongique	180
3. RESISTANCE	180
4. SPECTRE D'ACTVITE	183
5. INDICATIONS	183
6. PHARMACOCINETIQUE	184
7. EFFETS SECONDAIRES	184
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	185
9. CONTRE-INDICATIONS	185
10. POSOLOGIE	185
GRISEOFULVINE	187
1. STRUCTURE CHIMIQUE	187
2. MODE D'ACTION	187
3. RESISTANCE	187
4. SPECTRE D'ACTVITE	187

5. INDICATIONS	187
6. PHARMACOCINETIQUE	188
7. EFFETS SECONDAIRES	188
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	188
9. CONTRE-INDICATIONS	188
10. POSOLOGIE	188
5-FLUOROCYTOSINE	189
1. STRUCTURE CHIMIQUE	189
2. MODE D'ACTION	189
3. RESISTANCE	189
4. SPECTRE D'ACTIVITE	189
5. INDICATIONS	190
6. PHARMACOCINETIQUE	190
7. EFFETS SECONDAIRES	190
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	190
9. CONTRE-INDICATIONS	190
10. POSOLOGIE	191
ALLYLAMINES ET THIOCARBAMATES	192
1. STRUCTURE CHIMIQUE	192
2. MODE D'ACTION	193
3. RESISTANCE	193
4. SPECTRE D'ACTIVITE	193
5. INDICATIONS	193
6. PHARMACOCINETIQUE	193
7. EFFETS SECONDAIRES	194
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	194
9. POSOLOGIE	194
ECHINOCANDINES	195
1. STRUCTURE CHIMIQUE	195
2. MODE D'ACTION	195
2.1. Caractéristiques de l'activité antifongique	196
3. RESISTANCE	196
4. SPECTRE D'ACTIVITE	196
5. INDICATIONS	196
6. PHARMACOCINETIQUE	196
7. EFFETS SECONDAIRES	197
8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	197
9. POSOLOGIE	197
PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS FONGIQUES	198
1. LES MYCOSES SUPERFICIELLES	198
2. LES MYCOSES PROFONDES	198
2.1. Les infections opportunistes	199
2.2. Infections à champignons pathogènes	199

ANTIBIOTIQUES

PHARMACOLOGIE GENERALE DES ANTIBIOTIQUES

1. DEFINITION ET ORIGINE DES ANTIBIOTIQUES

Les antibiotiques se définissent comme des molécules capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries, sans affecter l'hôte (cellules eucaryotes). Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries.

La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum* et sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *S. aureus* lors d'une contamination accidentelle d'une plaque de Petri.

On a longtemps cru que la production d'antibiotiques par des champignons était un moyen pour ceux-ci de se protéger contre l'infection bactérienne. Sans nier ce rôle potentiel, on sait maintenant que les microorganismes en général produisent de nombreuses molécules à action pharmacologique très variable. Cette production de molécules sans intérêt apparent résulterait d'une potentialité des microorganismes d'"essayer" des synthèses très variées (métabolites secondaires), jusqu'au moment où une des molécules obtenues leur confère un avantage dans le milieu où ils se développent. Cette notion a été mise à profit avec succès pour isoler de sources naturelles variées un très grand nombre de molécules d'intérêt majeur en médecine.

Au départ de molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse (récemment, cependant, les progrès de la chimie ont permis de réaliser dans des conditions économiques satisfaisantes la synthèse totale de plusieurs d'entre eux).

2. CIBLES BACTERIENNES DES ANTIBIOTIQUES

Pour pouvoir être utilisable en pratique clinique, un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (hôte). Un antibiotique devra donc idéalement affecter une voie métabolique absente ou peu active chez les eucaryotes mais essentielle aux procaryotes, ou atteindre une cible spécifique aux procaryotes.

Les antibiotiques actuels peuvent se diviser en 5 groupes, en fonction de leur cible pharmacologique (Dans ce chapitre seront présentés de façon générale les sites d'action des antibiotiques, dans le but d'expliquer le classement adopté dans les

chapitres consacrés à chaque famille en particulier. L'explication détaillée du mécanisme d'action sera reprise dans les chapitres en question).

2.1. Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne

Les cellules eucaryotes animales ne possèdent pas de paroi. Les bactéries par contre sont entourées d'une coque en peptidoglycan, polymère de sucres réticulé par des ponts de nature peptidique. Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de cette paroi. Dans cette catégorie, nous trouvons

- les **β -lactames**, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi;
- les **glycopeptides**, qui se lient à un intermédiaire de synthèse;
- quelques molécules d'intérêt mineur (fosfomycine, cyclosérine, bacitracine, acide fusidique, polymyxine et, dans une certaine mesure, la néomycine).

2.2. Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique

Les ribosomes procaryotes ne sont pas constitués des mêmes protéines que les ribosomes eucaryotes, et ont d'ailleurs des coefficients de sédimentation différents [70S pour les ribosomes procaryotes (50S pour la sous-unité lourde et 30S pour la sous-unité légère) et 80S pour les ribosomes eucaryotes (60S pour la sous-unité lourde et 40S pour la sous-unité légère)]. Il existe des inhibiteurs

- de la sous-unité 50S, qui empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne en croissance (**phénicolés**) ou le transfert de la chaîne en croissance du site A vers le site P (**macrolides, lincosamides, streptogramines**).
- de la sous-unité 30S, qui empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARN_t aux ribosomes (**tétracyclines, aminoglycosides**; voir note sur la spécificité de l'action des tétracyclines à ce chapitre).

2.3. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs

On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs.

- Les inhibiteurs de l'ARN polymérase sont représentés par la classe des **ansamycines**, tandis que les inhibiteurs de l'ADN-gyrase regroupent les **quinolones**. Ces 2 familles d'antibiotiques doivent leur spécificité d'action aux différences qui existent entre les enzymes procaryotes et eucaryotes et qui permettent la reconnaissance spécifique d'un type de cible exclusivement.

- Les **sulfamidés** agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques. Leur spécificité d'action provient du fait que les eucaryotes ne synthétisent pas d'acide folique.
- Les **diaminopyridines** inhibent la réduction de l'acide folique en tirant parti de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes.

2.4. Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques

Chez les procaryotes, le métabolisme procède de voies très variées car ils ont acquis une capacité d'adaptation à la vie dans des milieux nutritifs et des conditions de survie très différents des eucaryotes. Malgré ce fait, le nombre de molécules d'antibiotiques agissant à ce niveau et *utilisables en clinique* est très réduit.

2.5. Antibiotiques anti-anaérobies

Certaines bactéries sont capables de vivre en anaérobie en utilisant des voies d'oxydo-réduction indépendantes de l'oxygène, et peuvent atteindre des niveaux de potentiel rédox nettement plus bas que chez les eucaryotes. Ceci permet l'activation métabolique spécifique de certaines molécules, comme les **nitroimidazoles**, et leur confère un effet particulier sur ces organismes (et d'autres parasites anaérobies).

3. PARAMETRES PHARMACODYNAMIQUES

3.1. Antibiotiques bactériostatiques ou bactéricides

Les antibiotiques peuvent être distingués sur base du type d'activité qu'ils exercent. Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries.

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide). Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

Implication clinique: un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum

important, et chez tous les patients dont les défenses immunitaires sont déficientes, on préférera un antibiotique bactéricide (tableau 1).

Tableau 1: Antibiotiques bactériostatiques et bactéricides

Classes d'antibiotiques à action	
bactériostatique	bactéricide
macrolides sulfamidés tétracyclines lincosamides nitrofuranes phénicolés ethambutol cyclosérine	β -lactames fluoroquinolones aminoglycosides nitroimidazoles glycopeptides (bactéricidie lente) polymyxines synergistines ansamycines acide fusidique isoniazide pyrazinamide

3.2. Importance des pics de concentrations, des concentrations à la vallée et de l'aire sous la courbe

Pendant longtemps, on a considéré qu'un antibiotique était actif simplement si sa concentration au site d'infection était supérieure à la CMI. Ceci était fondé sur l'examen de modèles *in vitro* statiques, c'est-à-dire, où les concentrations d'antibiotiques sont maintenues constantes.

Or, l'administration *in vivo*, qui se fait la plupart du temps de manière discontinue, entraîne des variations importantes de la concentration de l'antibiotique. Les recherches récentes, menées tant *in vitro* que *in vivo* ont permis de mieux définir les paramètres pharmacocinétiques déterminant **l'activité** de chaque classe. Ainsi, d'un point de vue théorique, le profil pharmacodynamique peut dépendre du pic sérique, de la surface sous la courbe ou du temps d'exposition rapportés à la CMI du germe envisagé (figure 1), et cela suivant les propriétés microbiologiques caractéristiques à chaque classe antibiotique (tableau 2).

3.2.1. Pic sérique

Le pic sérique [concentration maximale d'antibiotique dans le sérum] (Pic/CMI) peut servir d'indicateur d'efficacité pour les antibiotiques dont l'action bactéricide augmente avec la concentration en antibiotique et qui présentent un effet postantibiotique important et dépendant de la dose.

En effet, un apport important en antibiotique garantit dans ce cas une réduction drastique de l'inoculum bactérien qui pourra se maintenir jusqu'à une nouvelle administration grâce à l'effet postantibiotique. L'exemple-type des antibiotiques qui rassemblent ces propriétés est constitué par les **aminoglycosides**.

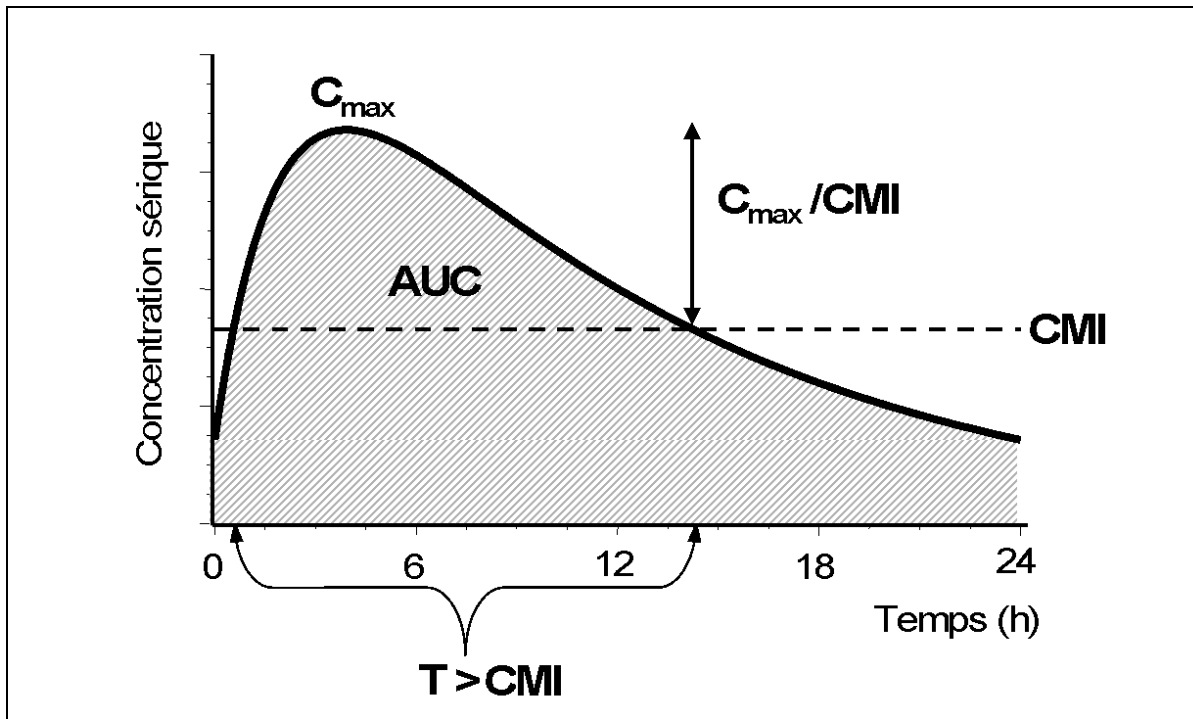


Figure 1

paramètres pharmacocinétiques en relation avec l'activité des antibiotiques

3.2.2. Surface sous la courbe (ou aire sous la courbe [AUC])

La surface sous la courbe (AUC/CMI) donne une mesure globale de la quantité totale de médicament auquel est exposé l'organisme. Ce paramètre est déterminant dans l'activité des antibiotiques qui présentent une bactéricidie rapide et dépendante de la concentration et pour ceux qui montrent un effet postantibiotique dépendant de la dose et du temps d'exposition.

Ces critères sont similaires à ceux qui donnent le pic sérique comme paramètre prédictif d'efficacité, et la sélection de l'un plutôt que l'autre se fera généralement sur base d'études cliniques conjuguant mesures de pharmacocinétique et d'efficacité. Il a pu ainsi être démontré que le paramètre AUC/CMI détermine l'activité des **fluoroquinolones**: quelle que soit la fluoroquinolone utilisée, le germe en cause et l'organe infecté, une valeur comprise entre 125 et 250 assure une activité acceptable tandis qu'une valeur > 250 est optimale. Le rapport AUC/CMI semble aussi déterminer l'activité des **glycopeptides**, **macrolides**, **lincosamides**, **oxazolidinones**, **streptogramines** et **tétracyclines**.

3.2.3. Temps d'exposition

Contrairement aux deux autres paramètres, le temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($t > CMI$) détermine l'activité des antibiotiques qui ne présentent pas (ou peu) d'effet postantibiotique et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration (cela signifie qu'une concentration nettement supérieure à la CMI n'augmente pas l'activité).

C'est le cas principalement pour les **β -lactames**, qui sont considérées comme actives lorsque leur concentration reste supérieure à la CMI du germe pendant 50% du temps au moins, ou pendant 70% du temps chez les immunodéprimés. Ces valeurs peuvent être plus courtes pour les infections à staphylocoques, vis-à-vis desquels les β -lactames exercent un effet postantibiotique. Ce même paramètre est aussi applicable aux **macrolides** conventionnels.

Tableau 2: paramètres pharmacocinétiques prédictifs de l'efficacité des antibiotiques

antibiotiques	but poursuivi	paramètre à considérer
β -lactames	optimiser le temps d'exposition	temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($T > CMI$)
glycopeptides macrolides lincosamides streptogramines oxazolidinones tétracyclines	optimiser la dose totale	AUC_{24h} / CMI
aminoglycosides	optimiser la concentration	C_{max} / CMI
fluoroquinolones kétolides	optimiser la dose et le pic	AUC_{24h} / CMI et C_{max} / CMI

3.3. Effet postantibiotique

L'action de certains antibiotiques sur la croissance bactérienne peut se prolonger au delà du temps pendant lequel leur concentration demeure supérieure à la CMI: c'est l'effet postantibiotique. Cet effet est variable selon le microorganisme en cause, l'antibiotique utilisé, sa concentration et le temps d'exposition. Il est observé pour les antibiotiques dont le mode d'action implique une altération irréversible ou lentement réversible du métabolisme bactérien. Par exemple, les aminoglycosides qui inhibent la synthèse protéique exercent un effet postantibiotique important vis-à-vis des bactéries qui ne sont pas tuées pendant le délai d'exposition (la durée de cet effet est proportionnelle à la concentration à laquelle ont été exposées les bactéries). Au

contraire, les β -lactames n'exercent pas d'effet postantibiotique car la synthèse de la paroi, et donc la croissance bactérienne, reprennent dès que l'antibiotique n'est plus lié aux précurseurs du peptidoglycan.

Implication clinique: la combinaison d'une activité "concentration-dépendante" et d'un effet postantibiotique conduira pour les aminoglycosides à recommander des schémas d'administrations discontinues de doses unitaires élevées (par exemple, 1X/jour). Inversement, une activité "temps-dépendante" et une absence d'effet postantibiotique fera préférer pour les β -lactames des administrations fractionnées tout au long de la période de traitement (par exemple, 3,4, ou même 6X/jour, ou infusion continue).

3.4. Synergie ou antagonisme

L'utilisation de combinaisons d'antibiotiques peut moduler leur activité individuelle. Ainsi, on parle de synergie lorsque la présence d'un antibiotique renforce l'action de l'autre (en pratique, la CMI de l'antibiotique dans la combinaison est inférieure à celle attendue sur base de la somme des pouvoirs antibactériens de chacune des molécules. En pratique, on parle de synergie si l'index FIC (Fractional Inhibitory Concentration) est < 1 , indiquant qu'un antibiotique augmente la sensibilité de la bactérie à l'autre antibiotique. C'est le cas par exemple lorsqu'on coadministre une β -lactame et un aminoglycoside: l'effet du premier sur la paroi bactérienne facilite la pénétration du second. Par contre, on se trouve face à un antagonisme dans le cas où l'action de l'antibiotique est entravée par la présence de l'autre (FIC > 1). On peut l'observer par exemple si l'on combine un bactériostatique (comme les tétracyclines) et un antibiotique dont le mécanisme d'action demande que les bactéries soient en phase de croissance (comme les β -lactames).

Implication clinique: s'il n'est pas certain que la synergie observable *in vitro* apporte toujours un avantage *in vivo* (sauf dans certains cas précis [endocardites bactériennes]), la prescription d'antibiotiques antagonistes constitue une erreur à éviter.

4. PRINCIPES GÉNÉRAUX DU CHOIX D'UN ANTIBIOTIQUE

Le choix rationnel d'un antibiotique repose sur un ensemble de considérations qui sont explicitées ci-dessous. Ces considérations sont à la base des essais cliniques rationnels, dont les résultats *in fine*, guideront le clinicien dans son choix. Les essais cliniques permettent ainsi la définition des indications présentées lors de l'enregistrement des molécules et qui sont reprises dans la notice. La prescription d'un antibiotique en dehors des indications reconnues ne peut être envisagée que sur base d'une analyse complète de la situation du patient et en fonction des considérations explicitées ici.

4.1. Facteurs liés au micro-organisme infectant

Le choix d'un antibiotique est en premier lieu guidé par la connaissance de l'organisme infectant. Idéalement, il faut donc exercer ce choix de manière ciblée, sur base de l'identification précise de la bactérie responsable de l'infection. L'identification devrait aussi être associée à la détermination de la sensibilité du germe chaque fois que la présence de souches résistantes peut être soupçonnée.

Dans de nombreuses infections, les germes responsables ne peuvent être identifiés. De plus, dans certaines infections graves, l'identification du(des) germe(s) responsable(s) peut être impossible à réaliser dans un délai suffisamment court. Dans ce cas, on instituera une **thérapeutique empirique** fondée sur une "conjecture éduquée" (educated guess), c'est-à-dire, en se laissant guider par l'analyse de la pathologie sous-jacente, des facteurs de risque du patient, du site de l'infection, et la connaissance de l'épidémiologie locale pour tenter de prédire la nature du germe en cause. La thérapeutique empirique sera remplacée par une thérapeutique ciblée chaque fois qu'une documentation du germe sera obtenue.

Dans le cas d'infections bénignes, il est aussi fréquent d'initier une thérapie empirique, dans la mesure où il peut être déraisonnable de mettre en oeuvre des moyens d'investigations coûteux et disproportionnés au risque couru par le patient. Le choix thérapeutique devrait cependant faire l'objet de réexamens réguliers pour confirmer son bien-fondé.

4.2. Facteurs liés au médicament

Les paramètres pharmacocinétiques (résorption, diffusion, accès au site d'infection) et pharmacodynamiques (activité bactéricide *versus* bactériostatique; expression d'activité sur le germe dans sa situation *in vivo* (germe intracellulaire, par exemple) sont les éléments essentiels à prendre en compte. Ceci permettra de préciser dans quelle mesure un antibiotique actif *in vitro* sur le germe considéré peut effectivement être utilisé dans une infection précise (définition de l'indication). La méconnaissance de ces facteurs est à la base de nombreux échecs thérapeutiques.

Le site d'infection déterminera souvent la dose et la voie d'administration à utiliser pour obtenir une pénétration et une activité adéquates.

En termes généraux, la distribution d'un antibiotique sera modulée par ses propriétés physicochimiques (hydro- et liposolubilité, charge nette au pH extracellulaire et intracellulaire [compartiments cellulaires neutres et acides], volume moléculaire) et par sa liaison aux protéines plasmatiques. Si l'on accède facilement à la mesure de la concentration plasmatique des antibiotiques, il est plus difficile de connaître leur concentration au site d'infection [Il n'est pas toujours possible de considérer le taux sérique comme critère d'efficacité, car certains antibiotiques (comme les nouveaux macrolides) s'accumulent de façon tellement importante dans les cellules que cette concentration vient à prendre une part plus importante que la concentration sérique dans l'effet thérapeutique].

L'activité au site d'infection dépend quant à elle de la teneur en O₂ et du pH de l'environnement. Ainsi, certains antibiotiques, comme les aminoglycosides, sont inactifs en milieu anaérobie car ils pénètrent mal dans les bactéries quand leur transporteur est peu actif. Par ailleurs, un pH acide (abcès) augmente l'activité des nitrofuranes ou des tétracyclines tandis qu'un pH alcalin (urine) accroît l'activité des macrolides et des aminoglycosides.

Les paramètres toxicologiques sont également importants à prendre en compte pour exclure le choix de certains antibiotiques chez certains patients ou en réserver l'usage à des situations précises.

Les interférences médicamenteuses requièrent également une attention particulière, car il est fréquent que les antibiotiques soient associés à d'autres médicaments. Les interférences peuvent être de différents types:

- incompatibilité chimique qui rend les médicaments inactifs lorsqu'ils sont mélangés (ex: β -lactame + aminoglycoside; aminoglycoside + héparine ...)
- complexation de l'antibiotique qui réduit son absorption orale (ex: produits contenant des sels de Ca^{2+} + tétracycline; sels de Mg^{2+} et d' Al^{3+} et de fluoroquinolones)
- altération du pH gastrique qui retarde l'absorption intestinale de l'antibiotique (ex: cimétidine + fluoroquinolone)
- inhibition des métabolismes catalysés par le cytochrome P450 qui diminue l'élimination du médicament associé (ex: chloramphénicol + coumarinique; érythromycine + théophylline)
- activation du cytochrome P450 qui augmente l'élimination du médicament associé (ex: rifampicine + théophylline)
- potentialisation des effets secondaires (ex: risque de toxicité rénale accru par la coadministration de vancomycine et d'un aminoglycoside).

Il est important de souligner à cet égard que plusieurs médicaments en vente libre (anti-acides à base de sels de Ca^{2+} ou d' Al^{3+} et Mg^{2+} par exemple) sont susceptibles de modifier la résorption des antibiotiques (rôle particulier du pharmacien).

4.3. Facteurs liés au patient

Les facteurs les plus importants à considérer sont ceux qui peuvent avoir un impact direct sur l'activité de l'antibiotique (gravité de l'infection et état des défenses du patient) et ceux qui modulent la pharmacocinétique de celui-ci.

La gravité de l'infection gouverne souvent la posologie et le choix entre antibiotique (antibiotique bactéricide ou bactériostatique), ou l'administration d'une combinaison de plusieurs agents (cf. infra; chapitre 5) (recherche d'un effet de synergie, prévention de l'émergence de résistance).

L'état des défenses du patient joue un rôle essentiel. L'immunosuppression (cellulaire, humorale), le déficit en polymorphonucléaires neutrophiles, la fonction insuffisante de certains organes (reins, foie), l'immobilisation sont toujours associés à une gravité particulière des infections, et constituent des éléments essentiels du pronostic de survie.

Les facteurs affectant directement ou indirectement les paramètres pharmacocinétiques sont l'âge et l'état des fonctions rénale et hépatique.

l'âge peut modifier, d'une part, l'absorption et, d'autre part, l'élimination des antibiotiques. Par exemple, l'absorption des fluoroquinolones diminue avec l'âge en raison de la plus faible acidité gastrique chez le sujet âgé. La moindre élimination rénale chez le nouveau-né et la personne âgée peut conduire à une surcharge

en pénicillines et en aminoglycosides. Le tableau 3 indique quels sont les antibiotiques qui exigent un ajustement de la dose ou sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale. La fonction hépatique, immature chez les nouveau-nés, peut contribuer à une intoxication par le chloramphénicol ou la rifampicine. Les sulfamidés entrent en compétition avec la bilirubine pour la liaison à l'albumine, ce qui peut entraîner un ictère lorsque la fonction hépatique est suboptimale.

Tableau 3: Antibiotiques qui nécessitent un ajustement de dose suivant la fonction rénale du patient

1. Pas d'ajustement de la dose (sauf insuffisance rénale majeure):

- macrolides
- lincosamides
- doxycycline
- cefopérazone, cefaclor, ceftriaxone
- pénicillines résistantes aux pénicillinases
- chloramphénicol
- rifampicine
- métronidazole

2. Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale sévère:

- ciprofloxacine, norfloxacine
- pénicilline, aminopénicillines, pipéracilline
- cephalotine, céphalexine, cefamandole, céfoxitine,
- cefotaxime, céfotétan, cefuroxime, ceftazidime
- isoniazide, éthambutol
- triméthoprim, sulfaméthoxazole

3. Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale:

- aminoglycosides
- vancomycine
- polymyxine, colistine
- imipénem
- ofloxacine
- cefazoline

4. Antibiotiques contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale:

- tétracyclines (sauf doxycycline)
- nitrofuranes
- céphaloridine (n'est plus commercialisée en Belgique)
- sulfamidés à longue demi-vie

Les autres facteurs suivant doivent aussi retenir l'attention:

- La grossesse et la lactation. Les antibiotiques les plus sûrs pendant la grossesse sont les pénicillines, les céphalosporines, les macrolides (sauf la clarithromycine) et les streptogramines. La rifampicine et les nitro-imidazoles peuvent être utilisés à partir du deuxième trimestre. Si aucun de ces antibiotiques ne peut être utilisé (insensibilité du pathogène, allergie de la patiente), on envisagera un traitement en fonction de la gravité de l'infection. Sont totalement contre-indiqués pour leurs effets toxiques sur le fœtus les aminoglycosides (ototoxicité), les fluoroquinolones (arthropathies), les tétracyclines (coloration des dents), le chloramphénicol (syndrome de Gray). Chez la femme allaitante, on utilisera un antibiotique pouvant être administré à l'enfant. En pratique, on évitera les fluoroquinolones, le chloramphénicol, les nitro-imidazoles, les nitrofuranes et les sulfamidés. Par contre, les effets secondaires des tetracyclines sont évités par leur complexation par le Ca^{2+} présent dans le lait.

- Des anomalies génétiques ou métaboliques.

Les trois exemples suivants sont très illustratifs:

- Acétylateurs lents versus acétylateurs rapides: le phénotype de l'individu influence la vitesse d'élimination des médicaments biotransformés par acétylation. Ainsi, l'isoniazide présente une demi-vie plus longue chez les acétylateurs lents, ce qui peut expliquer qu'ils soient plus enclins à développer certains effets secondaires propres à ce composé (, par exemple).
- Un déficit en glucose-6-P-déshydrogénase provoque une hémolyse lors de l'administration de certains antibactériens (sulfamidés, nitrofuranes, chloramphénicol).
- Le diabète peut entraîner des complications de natures diverses lors de l'administration d'un antibiotique. En effet, certains d'entre eux (sulfonamides, chloramphénicol) peuvent augmenter l'effet des hypoglycémiant oraux. Par ailleurs, l'absorption intramusculaire des médicaments en général est réduite chez les patients diabétiques. Enfin, les tests de glucosurie basés sur la détection de substances réductrices (Clinitest®) peuvent souffrir de "faux positifs" lors de l'administration de nombreux antibiotiques (céphalosporines, tétracyclines, chloramphénicol, nitrofurantoïne ...).

5. COMBINAISON D'ANTIBIOTIQUES

La combinaison de plusieurs antibiotiques pour traiter une infection grave est une stratégie courante et souvent efficace.

Elle se justifie par une série d'avantages :

- elle peut conduire à une synergie entre les antibiotiques administrés. C'est l'effet recherché dans le traitement des endocardites par la combinaison β -lactame + aminoglycoside (la pénicilline favorise la capture de l'aminoglycoside par son effet sur la paroi) ou dans le traitement des infections urinaires par la combinaison sulfamidé + triméthoprim (les deux produits exerçant des actions séquentielles sur une voie métabolique).
- elle permet de minimiser les risques de voir émerger des souches résistantes car la probabilité de sélectionner une souche résistante simultanément à plusieurs classes d'antibiotiques est nettement plus faible qu'en utilisant un seul agent. Ainsi, pour le traitement d'infections difficiles à éradiquer comme celles à mycobactéries, on utilisera toujours une association de deux, voire trois, antibiotiques.

- elle se justifie dans le cas d'infections polymicrobiennes qui ne peuvent être traitées par un seul antibiotique. Par exemple, les infections intrapéritonéales ou pelviennes sont généralement dues à un mélange de germes aérobies et anaérobies qui ne sont pas sensibles aux mêmes antibiotiques, à l'exception des carbapénèmes.
- elle est parfois appliquée de façon empirique dans le traitement initial d'infections graves lorsque le germe n'a pas encore été identifié, notamment chez les patients immunodéprimés.
- de façon accessoire, elle s'accompagne parfois d'une réduction de toxicité. Cet effet n'est pas recherché pour lui-même, mais constitue par exemple un avantage supplémentaire à la co-administration de β -lactames et d'aminoglycosides.

Cependant, il existe aussi des inconvénients à utiliser des associations d'antibiotiques:

- le coût du traitement est bien sûr plus élevé et il faut donc réserver la polythérapie aux cas dans lesquels le patient en retire un vrai bénéfice.
- Le risque d'effets secondaires augmente clairement avec le nombre de médicaments absorbés par le patient et il sera parfois difficile d'attribuer un effet aspécifique (troubles digestifs, par exemple) à un médicament précis dans la combinaison.

En conclusion, il faut souligner que les avantages des combinaisons d'antibiotiques en termes de synergie (sauf pour les β -lactames et aminoglycosides) et surtout de contrôle des souches résistantes est extrapolé le plus souvent à partir de données obtenues *in vitro* ou sur modèles animaux, dont la signification clinique n'est pas toujours claire. On utilise cependant des combinaisons d'antibiotiques chez les patients immunodéprimés, dont les défenses ne suffisent pas à éradiquer les éventuels résistants, et dans le traitement des infections polymicrobiennes où il est nécessaire d'éradiquer un maximum de germes. D'un point de vue pratique, il faut toujours choisir des antibiotiques présentant des modes d'action et de résistance différents, ceci afin d'éviter les problèmes d'antagonisme et de résistance croisée.

RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La résistance aux antibiotiques apparaît comme un événement normal de l'évolution des microorganismes. Elle est toutefois favorisée par l'usage des antibiotiques qui exercent une pression de sélection en privilégiant la croissance de souches résistantes ou en induisant l'expression de phénotypes inductibles.

1. GENETIQUE MOLECULAIRE

La variabilité génétique peut être le fait de différents mécanismes. Suivant la taille de l'élément génétique modifié ou son origine, on distinguera principalement:

- les mutations ponctuelles, qui vont conduire à la production d'une cible altérée ne liant plus l'antibiotique.
- les réarrangements d'un segment d'ADN par un processus d'insertion, d'inversion, de duplication, de délétion ou encore de transposition. Ils peuvent déréguler l'expression d'un gène ou donner naissance à un gène conférant la résistance par l'un des mécanismes détaillés plus loin. Ces réarrangements sont souvent le fait de transposons, c'est-à-dire, de séquences d'ADN capables de se transférer indépendamment du reste du chromosome.
- l'acquisition d'ADN étranger sous la forme de plasmides, bactériophages ou transposons. Ce type de résistance est particulièrement préoccupant car il permet une dissémination rapide du gène entre bactéries d'un même type (ou bien entre espèces voire entre genres bactériens), conduisant à la prolifération de souches difficiles à éradiquer et compromettant à long terme le succès des traitements antibiotiques.

2. MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Les mécanismes de résistance décrits à l'heure actuelle sont résumés au tableau 4 et illustrés à la figure 2, mais il est bien clair que la situation est en constante évolution.

On peut les classer en 4 groupes:

2.1. Inactivation enzymatique de l'antibiotique

Ce mode de résistance implique l'inactivation de l'antibiotique par un enzyme bactérien.

Les β -lactamases catalysent l'hydrolyse du cycle β -lactame. On en distingue plusieurs classes:

- **Classe A:** enzymes caractérisés par la présence d'une sérine dans leur site actif, qui dégradent préférentiellement les pénicillines. Elles sont inhibées par l'acide clavulanique.
- **Classe B:** métallo-enzymes qui ne sont actifs qu'en présence de Zn^{2+} . Ils sont donc inhibés par des agents chélateurs. Ces enzymes ont généralement un large spectre d'activité.
- **Classe C:** enzymes présentant surtout une activité sur les céphalosporines. Elles ne sont pas inhibées par l'acide clavulanique.
- **Classe D:** ces enzymes agissent principalement sur les pénicillines ; elles sont variablement inhibées par l'acide clavulanique.

Les β -lactamases sont le plus souvent codées par des plasmides. Les plus grands producteurs de β -lactamases sont les staphylocoques, mais surtout les Gram (-). Les anaérobies produisent surtout des céphalosporinases.

Les enzymes modifiant les aminoglycosides se répartissent en 3 classes: les N-acétyltransférases, les O-nucléotidases, les O-phosphorylases. Plusieurs enzymes distincts peuvent inactiver une même position sur la molécule d'aminoglycoside, et une même bactérie peut posséder les gènes codant pour plusieurs enzymes.

Ces gènes sont parfois localisés sur le chromosome (éventuellement, sur des transposons) mais sont le plus souvent portés par des plasmides transférables.. On les trouve fréquemment chez *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries et les coques à Gram (+). Leur impact clinique est exacerbé par la cotransmission fréquente de β -lactamases.

La chloramphénicol-acétylase confère la résistance de Gram (+) et (-) au chloramphénicol. L'usage de cet antibiotique étant très limité dans nos pays, l'impact de ce type de résistance est faible. Ce gène est par contre utilisé comme outil en biologie moléculaire: il peut être inséré dans un plasmide à transférer dans une cellule eucaryote et permet de vérifier le niveau d'expression des promoteurs en mesurant l'acétylation de chloramphénicol dans le milieu de culture.

L'érythromycine estérase inactive le cycle lactone de l'érythromycine. Ce mode de résistance plasmidique est toutefois assez rare et n'a été décrit que pour des *E. coli*.

Une fluoroquinolone acétylase active sur les molécules présentant un substituant pipérazine a été récemment décrite.

2.2. Altération de la cible bactérienne

2.2.1. Altération de la cible ribosomiale

Les antibiotiques qui agissent sur la synthèse protéique peuvent voir leur activité annihilée par une mutation de leur site de fixation sur le ribosome bactérien.

Au niveau de la sous-unité 50S, une méthylation confère la résistance croisée aux **macrolides, lincosamides et streptogramines** chez *S. aureus*, *S. sanguis*, *B. fragilis*, ou *C. perfringens*. Elle peut être constitutive ou inductible, plasmidique ou chromosomique. De même, une altération de la liaison des **tétracyclines** d'origine encore inconnue rend résistants les Gram (+), *Neisseria* et *Campylobacter*.

Au niveau de la sous-unité 30S, une mutation confère la résistance à la **streptomycine**. Les autres aminoglycosides semblent à ce jour à l'abri de ce mode de résistance, probablement parce qu'ils possèdent, contrairement à la streptomycine, des sites de fixation multiples sur les ribosomes.

2.2.2. Altérations des précurseurs de la paroi

Les **glycopeptides** doivent leur action antibiotique à leur liaison aux extrémités D-Ala-D-Ala des chaînes pentapeptidiques des précurseurs de peptidoglycan. Des souches d'entérocoques ont acquis un ensemble de gènes conduisant à la production d'une série d'enzymes permettant la synthèse de peptidoglycan au départ d'un précurseur caractérisé par une extrémité D-Ala-D-Lac à laquelle les glycopeptides ne se lient plus. Suivant le phénotype de la souche, on distingue la résistance induite par l'exposition à la vancomycine ou à la teicoplanine (VanA) ou à la vancomycine seule (VanB et VanC). VanA confère la résistance à la vancomycine et à la teicoplanine, VanB confère la résistance à la vancomycine mais en principe pas à la teicoplanine puisque celle-ci n'est pas inductrice, VanC ne confère la résistance qu'à la vancomycine.

2.2.3. Altérations d'enzymes-cible

Les antibiotiques inhibiteurs d'enzyme sont rendus inactifs lorsqu'une mutation de l'enzyme-cible y empêche leur liaison.

- La résistance aux **β -lactames** peut être due à une diminution de l'affinité de leur liaison aux PBP (Penicillin Binding Proteins) suite à une mutation de celles-ci, ou à une diminution du nombre de PBP produites. Ces deux mécanismes peuvent se rencontrer chez les Gram (+) alors que seule la réduction d'affinité est documentée chez les Gram (-). L'exemple le plus connu de ce type de résistance est constitué par les MRSA (Methicillin Resistant *S. aureus*).
- La résistance aux **sulfamidés** et au **triméthoprim** est le plus souvent due à la production de dihydroptérorate synthase (plasmidique) ou de dihydrofolate réductase (chromosomique ou plasmidique) modifiées et ne liant plus l'antibiotique.
- La résistance aux **fluoroquinolones** peut être due à la mutation de l'ADN gyrase, qui empêche la formation du complexe ternaire fluoroquinolone - gyrase - ADN. Ce mode de résistance est décrit pour *P. aeruginosa*, les entérobactéries, *E. coli* et les Gram (+).

2.3. Altération de la concentration de l'antibiotique dans la bactérie

2.3.1. Altération des membranes bactériennes

La membrane externe des Gram (-) peut constituer une barrière à la pénétration des antibiotiques. En effet, le passage de petites molécules hydrophiles n'est possible que grâce à la présence de porines qui forment des canaux aqueux à travers cette membrane. En revanche, des molécules trop volumineuses ou insuffisamment

hydrophiles ne pourront emprunter cette voie d'accès et ne pénétreront que modestement dans les bactéries.

Toute mutation affectant une porine va perturber la pénétration de l'antibiotique dont elle permet l'entrée. Il existe ainsi des défauts de pénétration des **β -lactames** principalement, mais aussi des **aminoglycosides**, du **chloramphénicol** ou des **quinolones**.

La membrane interne porte elle aussi des transporteurs susceptibles de favoriser la pénétration des antibiotiques. Ainsi, les **aminoglycosides** polycationiques et donc très hydrophiles nécessitent l'intervention d'un transporteur anionique actif pour rejoindre leur cible intracellulaire. Un traitement au long cours par un aminoglycoside peut induire une résistance réversible par altération du système de transport.

2.3.2. Efflux de l'antibiotique

Une réduction de l'accumulation intrabactérienne suite à l'expression d'un transporteur actif qui expulse l'antibiotique, a été décrite pour la première fois vis-à-vis des **tétracyclines**. Aujourd'hui, il apparaît qu'il s'agit d'un mécanisme de résistance extrêmement répandu et capable de réduire l'activité de quasi toutes les classes d'antibiotiques (par exemple, β -lactames, macrolides, fluoroquinolones, sulfamidés, aminoglycosides...).

De façon inquiétante, on décrit à présent des pompes capables de reconnaître plusieurs classes d'antibiotiques et donc responsables d'une résistance croisée. Ces pompes sont particulièrement présentes chez les bactéries à Gram-négatif, comme *Pseudomonas aeruginosa*. Ainsi, sont substrats de la seule pompe MexAB OprM: β -lactames, acide fusidique, tétracyclines, macrolides, lincosamides, chloramphénicol, rifampicine, fluoroquinolones et sulfamidés. Par ailleurs, une bactérie peut aussi exprimer plusieurs pompes et donc résister de la même façon à un grand nombre de classes d'antibiotiques.

2.4. Multiplication ou protection de la cible

Une stratégie plus rare consiste dans une multiplication de la cible, de telle sorte que l'antibiotique est « noyé » et incapable de saturer celle-ci. Un exemple est décrit chez *S. aureus*, où des souches présentent un niveau de résistance intermédiaire aux **glycopeptides** par production d'une paroi épaisse où abondent des résidus D-Ala-D-Ala (phénotype VISA [Vancomycin Intermédiaire *S. aureus*]).

Un autre mécanisme consiste dans la protection de la cible. C'est le cas pour la résistance aux **tétracyclines**, qui peut résulter d'une protection ribosomale. Celle-ci est assurée par la production de protéines cytoplasmiques qui lient les tétracyclines. De la même manière, on a décrit récemment une résistance aux **fluoroquinolones** médiée par la production de protéines dont la structure tertiaire mime celle de l'ADN, déplaçant les fluoroquinolones de leur liaison à l'acide nucléique.

2.5. "Court-circuit" de l'action antibiotique

Des souches bactériennes auxotrophes caractérisées par une déficience dans les enzymes-cible des antibiotiques peuvent survivre si elles trouvent dans leur environnement la substance normalement produite par ces enzymes. Par exemple, des bactéries ayant perdu leur thymidilate synthase sont résistantes au **triméthoprim** et survivent en présence de thymidine.

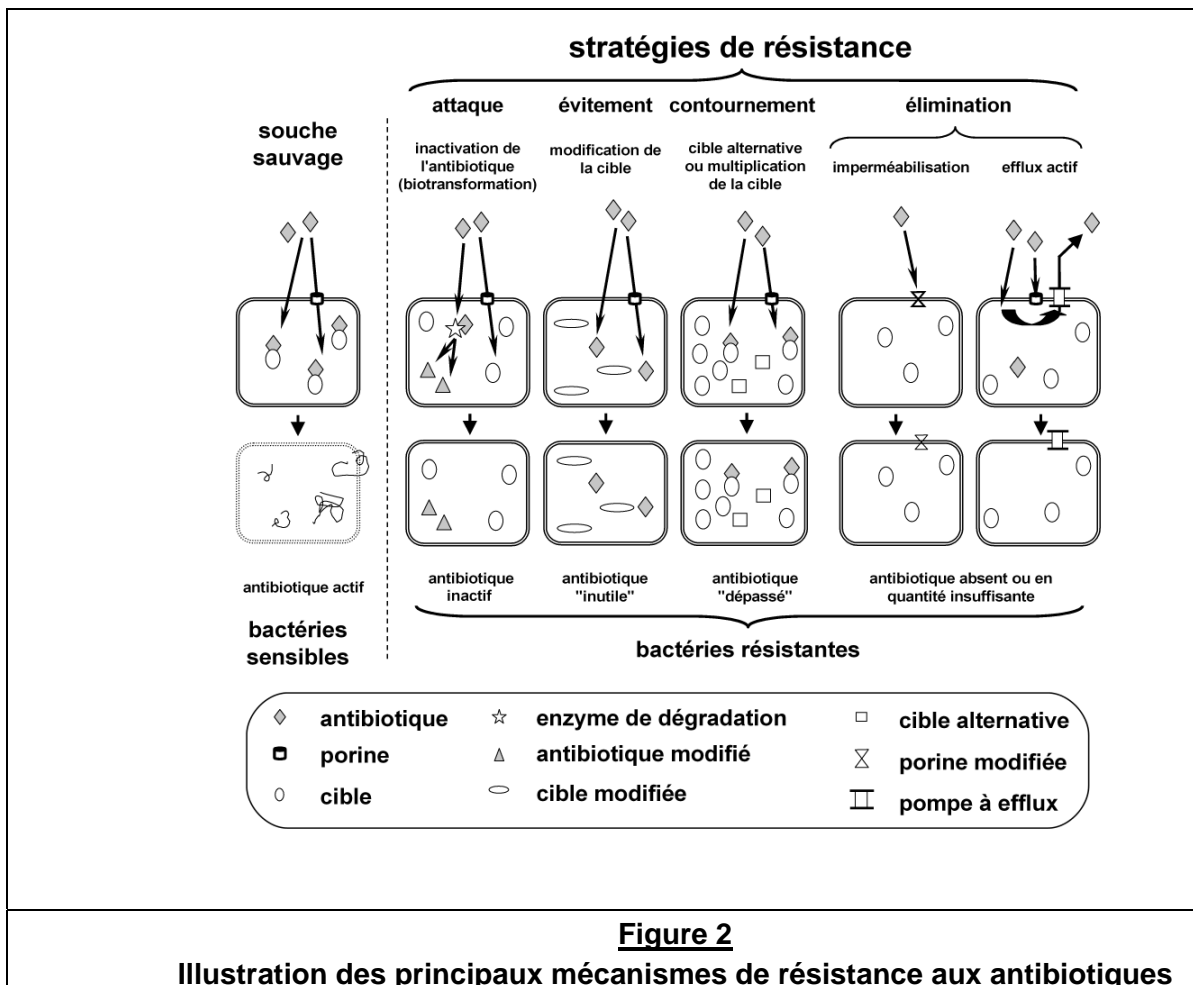


Tableau 4 : principaux mécanismes de résistance aux antibiotiques et leur support génétique

type d'antibiotique	Mécanisme de résistance							
	modification enzymatique de l'AB	altération membranaire	altération de la paroi	efflux	altérations des ribosomes	altération de l'enzyme-cible	surproduction ou protection de la cible	auxotrophes
β-lactame	P/C	C	-	C	-	C	-	-
glycopeptide	-	-	P/C	-	-	-	+	-
polymyxine	-	C	-	-	-	-	-	-
macrolide	P	-	-	P/C	P	-	-	-
lincosamide	-	-	-	C	P	-	-	-
phénicolé	P	P	-	C	C	-	-	-
tétracycline	-	P/C	-	P/C	P	-	-	-
aminoglycoside	P/C	C	-	C	C	-	-	-
rifampicine	-	-	-	C	-	C	-	-
quinolone	P	-	-	C	-	C	P	-
sulfamidé	-	C	-	+	-	P/C	C	P/C
trimethoprim	-	P/C	-	P/C	-	P/C	C	P/C

P: résistance plasmidique; C: résistance chromosomique; -: mode de résistance encore non décrit

PHARMACOLOGIE SPECIALE DES ANTIBIOTIQUES

LES β -LACTAMES

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, de nombreuses β -lactames (pénicillines et céphalosporines) ont été obtenues, d'abord par fermentation, puis par héli-synthèse. Tous ces antibiotiques présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance. Les caractéristiques communes de l'ensemble des β -lactames seront donc exposées globalement, avant d'analyser en détail les particularités individuelles.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Construites autour d'un cycle β -lactame, on distingue plusieurs familles de produits en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé (figure 3):

- péname (cycle à 5 pièces soufré): toutes les pénicillines
- clavame (cycle à 5 pièces oxygéné): inhibiteurs de β -lactamases
- carbapénème (cycle à 5 pièces insaturé): imipénem et produits apparentés
- céphème (cycle à 6 pièces insaturé soufré): céphalosporines
- oxacéphème (cycle à 6 pièces insaturé oxygéné): latamoxef (seul produit commercialisé dans cette famille, mais pas en Belgique !).

En outre, on associe aux β -lactames la famille des monobactames constituées par un cycle azétidine (amine cyclique à 4 pièces), substituée par une fonction SO_3^- qui mime la fonction carboxylique libre des autres molécules [aztréonam, seule molécule commercialisée dans cette famille].

La structure tridimensionnelle de ces molécules mime la séquence D-Ala-D-Ala, dans la mesure où elles possèdent toutes un acide carboxylique libre à une distance adéquate de l'amide cyclique (lactame) du cycle β -lactame.

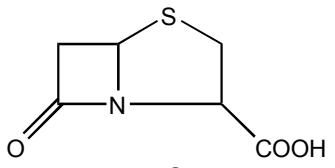
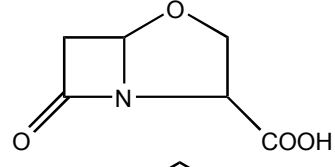
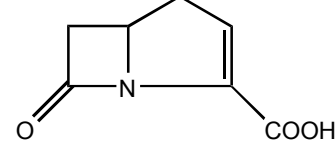
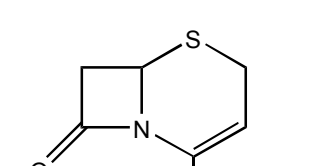
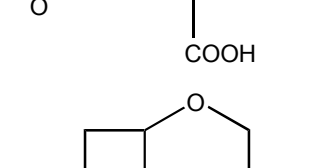
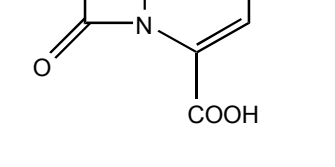
	<i>Penam</i>	Pénicillines
	<i>Clavam</i>	Inhibiteurs de β -lactamases (Acide clavulanique)
	<i>Carbapenem</i>	(Carbapénèmes)
	<i>Cephem</i>	(Céphalosporines)
	<i>Oxacephem</i>	(Latamoxef.)
	<i>Monobactam</i>	(Aztreonam.)

Figure 3

Diversité des antibiotiques de type β -lactames : principaux cycles et antibiotiques représentatifs

2. MECANISME D'ACTION

2.1. Pénétration dans la bactérie

Les β -lactames ne doivent pas pénétrer à proprement parler dans la bactérie, mais bien rejoindre leur cible au niveau de la face interne de la paroi (espace périplasmique). Cet accès est direct pour les Gram (+). Par contre, les β -lactames doivent emprunter les passages ménagés par les porines au niveau de la membrane externe des Gram (-) pour rejoindre l'espace périplasmique.

2.2. Activité antibactérienne

Les antibiotiques de type β -lactames sont des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne.

La structure de base de la paroi bactérienne est constituée par du peptidoglycan, un polymère de structure complexe. Ce polymère est formé par des chaînes de deux sucres alternés, la N-acétylglucosamine et l'acide N-acétylmuramique, sur lequel viennent se fixer des chaînes pentamériques d'acides aminés (séquence L-Ala-D-Glu-D-Asp-D-Ala-D-Ala). Une transpeptidase catalyse la dimérisation de ces chaînes peptidiques par l'intermédiaire d'une chaîne pentaglycine, avec élimination d'un D-Ala terminal, ce qui conduit à la formation d'un réseau (figure 4).

En mimant la structure tridimensionnelle de la séquence D-Ala-D-Ala (distance adéquate entre le carboxylate et le cycle amide), les β -lactames se comportent comme des inhibiteurs de la transpeptidase. En présence d'antibiotique, cet enzyme, qui agit comme une acyl-transférase à Sérine active, exerce son action hydrolytique sur la molécule d'antibiotique, conduisant à la formation d'un complexe enzyme-produit qui ne se dissocie pas car l'enzyme est lié de façon covalente au produit (figure 5).

Ce mécanisme est appelé inhibition-suicide (l'enzyme elle-même catalyse la transformation de l'antibiotique en un composé hautement réactif qui se lie à l'enzyme de façon irréversible). La différence d'activité intrinsèque entre molécules peut résulter d'une différence de stabilité ou de réactivité du cycle β -lactame. Les dérivés les plus puissants sont ceux qui présentent un lien carbonyle plus court et un lien C-N plus long.

La synthèse du peptidoglycan implique en fait une trentaine d'enzymes dont plusieurs, appelés PBP pour "Penicillin Binding Proteins", sont capables de lier les β -lactames. Leur fonction n'est pas toujours connue, mais la plupart sont des peptidases ou transpeptidases. Les conséquences indirectes de leur inactivation sont clairement visibles. On sait que la PBP1 contrôle l'élongation de la bactérie et son inhibition cause la lyse cellulaire; la PBP2 contrôle la forme de la bactérie et son inhibition donne naissance à des bactéries ovoïdes; la PBP3 contrôle la formation du septum et son inhibition entraîne la formation de bactéries filamenteuses.

L'ensemble des perturbations de la formation de la paroi bactérienne explique l'arrêt de croissance de ces bactéries. L'effet bactéricide serait obtenu indirectement par activation d'enzymes lytiques, par sensibilité à l'hypotonie, ou par d'autres effets encore mal compris. Il s'installe, chez certaines espèces à Gram (+) dont le système d'hydrolases est déficient, un phénomène de tolérance à l'antibiotique, conduisant à la perte du pouvoir bactéricide, mais au maintien d'une activité statique. Les β -lactames n'agissent bien que sur des bactéries en croissance active.

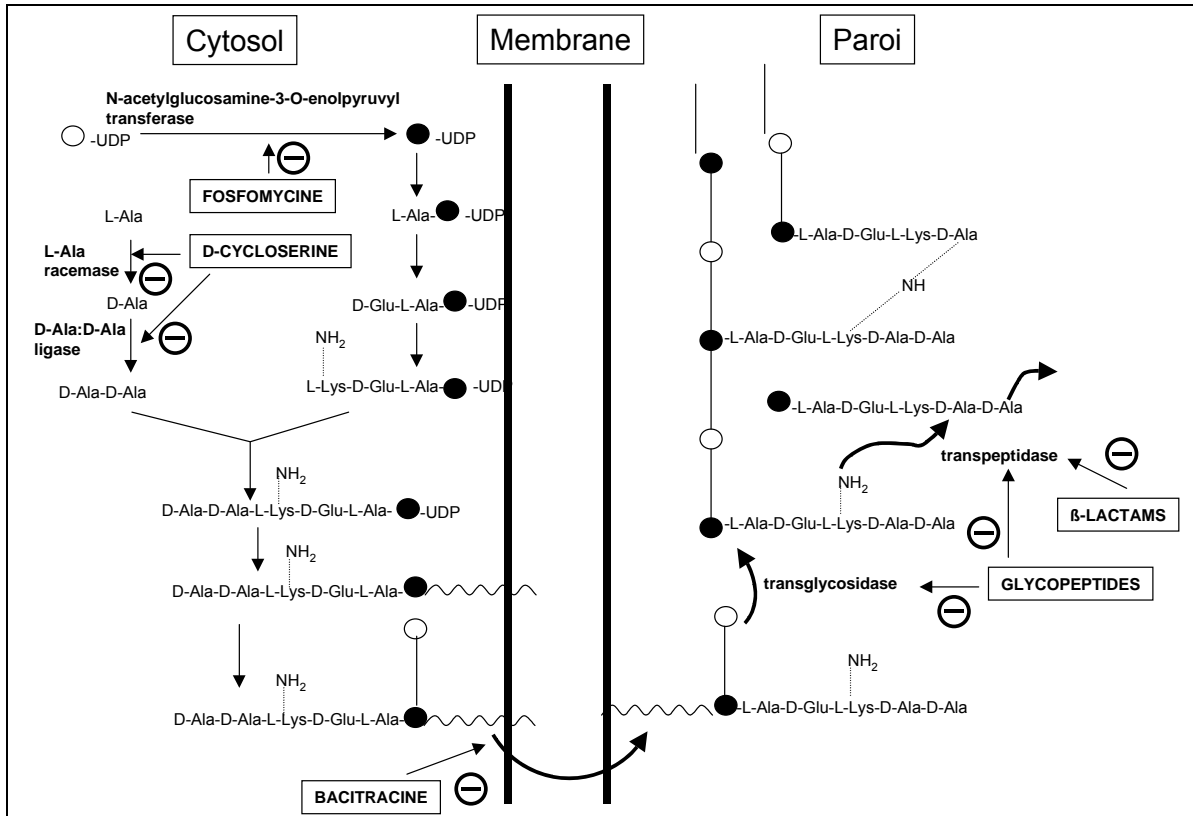


Figure 4

Site d'action des antibiotiques perturbant la synthèse du peptidoglycan. L'unité constitutive du peptidoglycan est formée dans le cytosol de la bactérie, par la liaison à l'acide uridine-diphosphate-Nactetylmuramique d'un court peptide (dont la nature diffère d'une bactérie à l'autre). Ce précurseur est ensuite attaché à un transporteur lipidique et additionné de N-acetylglucosamine avant de traverser la membrane de la bactérie. A la surface cellulaire, les unités de peptidoglycan sont réticulées par l'action de transglycosylases (catalysant la polymérisation entre sucres) et de transpeptidases (catalysant la polymérisation entre chaînes peptidiques).

Les antibiotiques agissent de la façon suivante:

- la fosfomycine est un analogue du phosphoenolpyruvate, le substrat de la N-acetylglucosamine-3-O-enolpyruvyl transferase synthétisant l'acide N-acetylmuramique à partir de N-acetylglucosamine and phosphoenolpyruvate;
- la cyclosérine est un analogue de D-Ala, et bloque l'action de la D-Ala racémase et de la D-Ala:D-Ala ligase;
- la bacitracine inhibe le transport transmembranaire du précurseur;
- la vancomycine se lie aux terminaisons D-Ala-D-Ala et inhibe de cette façon l'action des transglycosylases et des transpeptidases;
- les β-lactames sont des analogues du D-Ala-D-Ala et des substrats-suicide des transpeptidases.

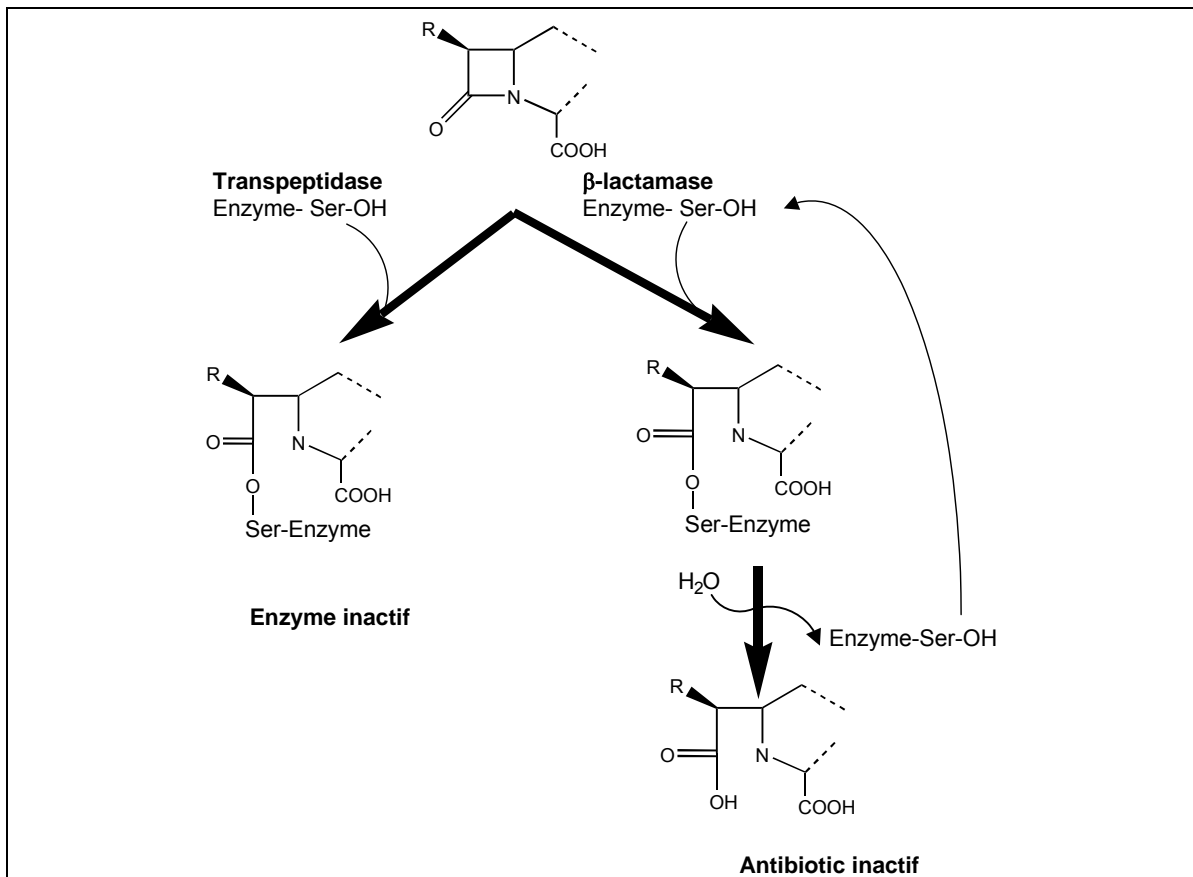


Figure 5

Antibiotiques β -lactames comme substrats des transpeptidases et des β -lactamases.

La partie gauche de la figure montre comment un β -lactame se lie de façon covalente à la transpeptidase. L'hydrolyse de l'enzyme acylée est très lente (1 β -lactame /heure), rendant l'enzyme inactive.

La partie droite de la figure montre que la même réaction a lieu dans le cas d'une β -lactamase. L'hydrolyse de l'acyl-enzyme est dans ce cas très rapide (1000 β -lactames/seconde), rendant l'antibiotique inactif et régénérant l'enzyme pour une nouvelle réaction.

2.3. Caractéristiques pharmacodynamiques de l'activité antibiotique

L'activité antibiotique des β -lactames est dépendante du temps. Elle ne se manifeste qu'aussi longtemps que leur concentration au site d'infection est supérieure à la CMI (activité statique) ou à la CMB (activité cidale). L'effet de la dose n'est que très modéré. Ces caractéristiques expliquent la nécessité d'administrations fréquentes de doses suffisantes, voire de perfusions continues, et l'inutilité de doses élevées mais trop espacées.

Il existe une synergie entre β -lactames et aminoglycosides, les premières favorisant la pénétration des seconds dans la bactérie.

Par contre, les associations de β -lactames avec les tétracyclines, le chloramphénicol ou les sulfamidés sont antagonistes, du moins *in vitro*.

3. RESISTANCE

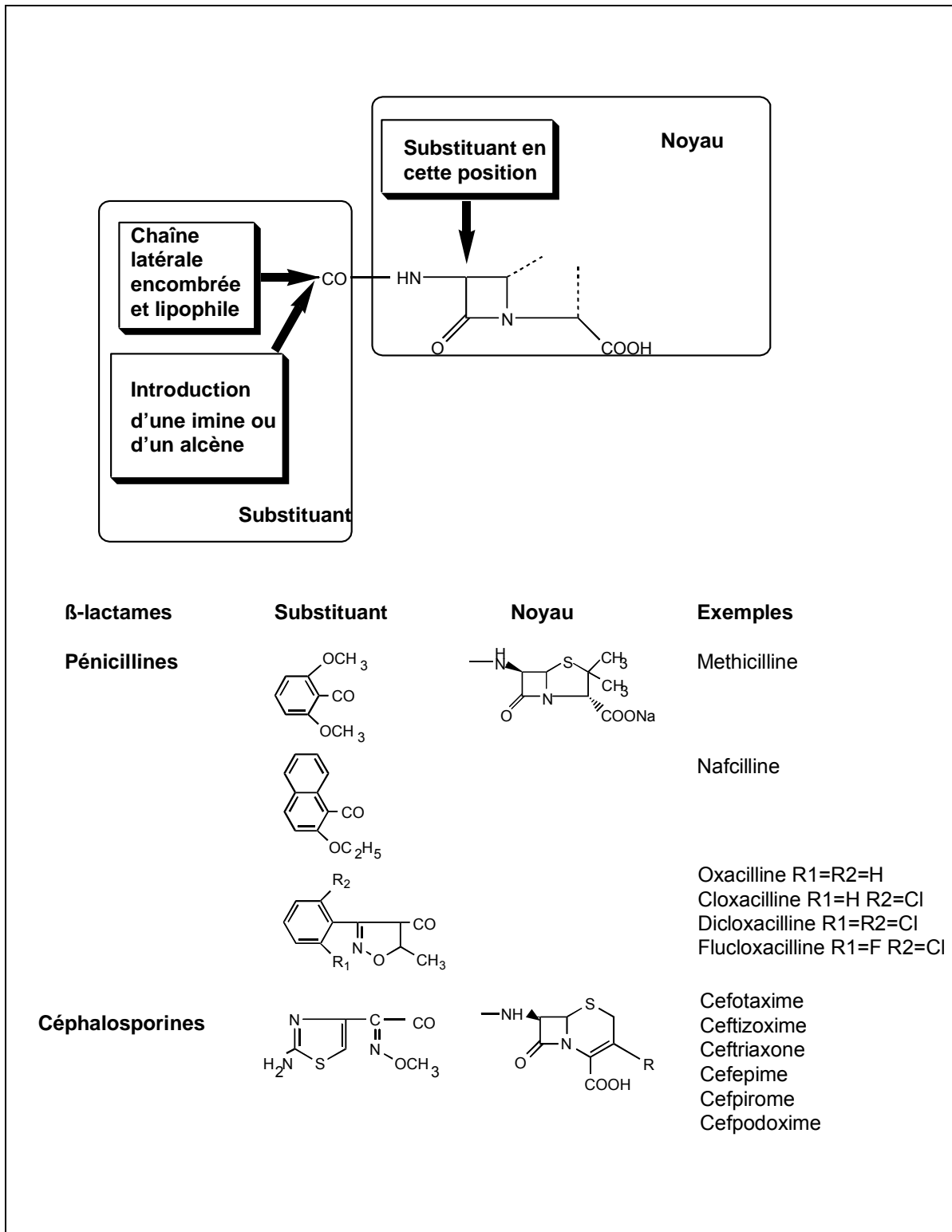
Quatre mécanismes distincts peuvent être à l'origine de la résistance des bactéries aux β -lactames:

- Une impermeabilisation par altération des porines se rencontre chez les Gram (-) et confère une résistance aux β -lactames trop hydrophiles pour diffuser à travers la membrane externe (céphalosporines; pénicillines à large spectre).
- Un efflux actif à l'aide de transporteurs peut conférer un niveau modéré de résistance à la plupart des β -lactames. Il se rencontre surtout chez *P. aeruginosa*. Ces pompes à efflux possèdent une très large spécificité de substrats et reconnaissent aussi d'autres classes d'antibiotiques, conférant des résistances croisées (voir introduction générale sur les mécanismes de résistance).
- Une altération des PBP peut réduire leur affinité pour les β -lactames. Ce type de mécanisme se retrouve dans les souches de staphylocoques dites "résistants à la méthicilline" (MRSA). Il implique la production d'une PBP2a de faible affinité pour ces antibiotiques., ce qui entraîne une résistance à l'ensemble de la classe des β -lactames et a donc une grande signification clinique. Chez les pneumocoques, des modifications par mutation des PBP réduisent petit à petit l'activité des β -lactames, ce qui impose l'utilisation de doses croissantes en antibiotiques.
- Le mécanisme le plus courant de résistance aux β -lactames consiste dans la production, par les bactéries, d'enzymes hydrolysant l'antibiotique, appelés β -lactamases. Ces enzymes sont secrétés au dehors dans le cas des Gram (+), mais maintenus dans l'espace périplasmique dans le cas des Gram (-). Il s'agit de protéases à Sérine active, qui se lient aux β -lactames avec plus d'affinité que les PBP. Comme les PBP, elles hydrolysent la liaison amide du cycle β -lactame, pour former un acyl enzyme, mais la différence majeure entre les deux types d'enzymes consiste dans la vitesse avec laquelle l'acylenzyme est hydrolysé (figure 5). En effet, si les PBP ne sont capables d'hydrolyser qu'1 β -lactame par heure de tel sorte que l'acylenzyme apparaît dans ce cas comme un intermédiaire stable, les β -lactamases les plus efficaces en hydrolysent 1000 par seconde, rendant l'antibiotique totalement inactif et régénérant l'enzyme pour une nouvelle réaction d'hydrolyse.

La résistance liée à la production de β -lactamases est la plus préoccupante en clinique car elle est le plus souvent portée par des plasmides, lui assurant aussi une propagation rapide et permettant son transfert entre espèces bactériennes. Chez les Gram (-), il existe aussi des β -lactamases chromosomiques. Ces dernières peuvent être constitutives ou inductibles par une exposition à une β -lactame. Certaines de ces β -lactamases inductibles peuvent même induire une résistance par des mécanismes non hydrolytiques (liaison irréversible de la β -lactame à la β -lactamase, empêchant l'accès de l'antibiotique aux PBP).

L'importance du mode de résistance associée à la production de β -lactames a conduit à la synthèse de molécules résistantes à ces enzymes (voir plus loin et figure 6). Les β -lactamases, cependant, se caractérisent par une plasticité extraordinaire, de telle sorte qu'elles finissent toujours par parvenir à hydrolyser les nouveaux antibiotiques (Figure 7). Une autre stratégie consiste dès lors dans la mise au point d'inhibiteurs de β -lactamases (sulbactam, tazobactam, acide clavulanique). Ces molécules, de structure voisine aux β -lactames (noyau clavame) lient de façon irréversible la β -lactamase, empêchant son action ultérieure sur l'antibiotique coadministré.

Par ailleurs, la résistance liée à la production de la PBP2a chez les MRSA, devenus très fréquents en clinique, a conduit à la recherche de molécules présentant une affinité accrue pour cette PBP et gardant donc une activité vis-à-vis de souches de MRSA. Ces nouvelles molécules, toujours en développement clinique, appartiennent à la classe des céphalosporines d'une part et des carbapénèmes d'autre part (voir plus loin).



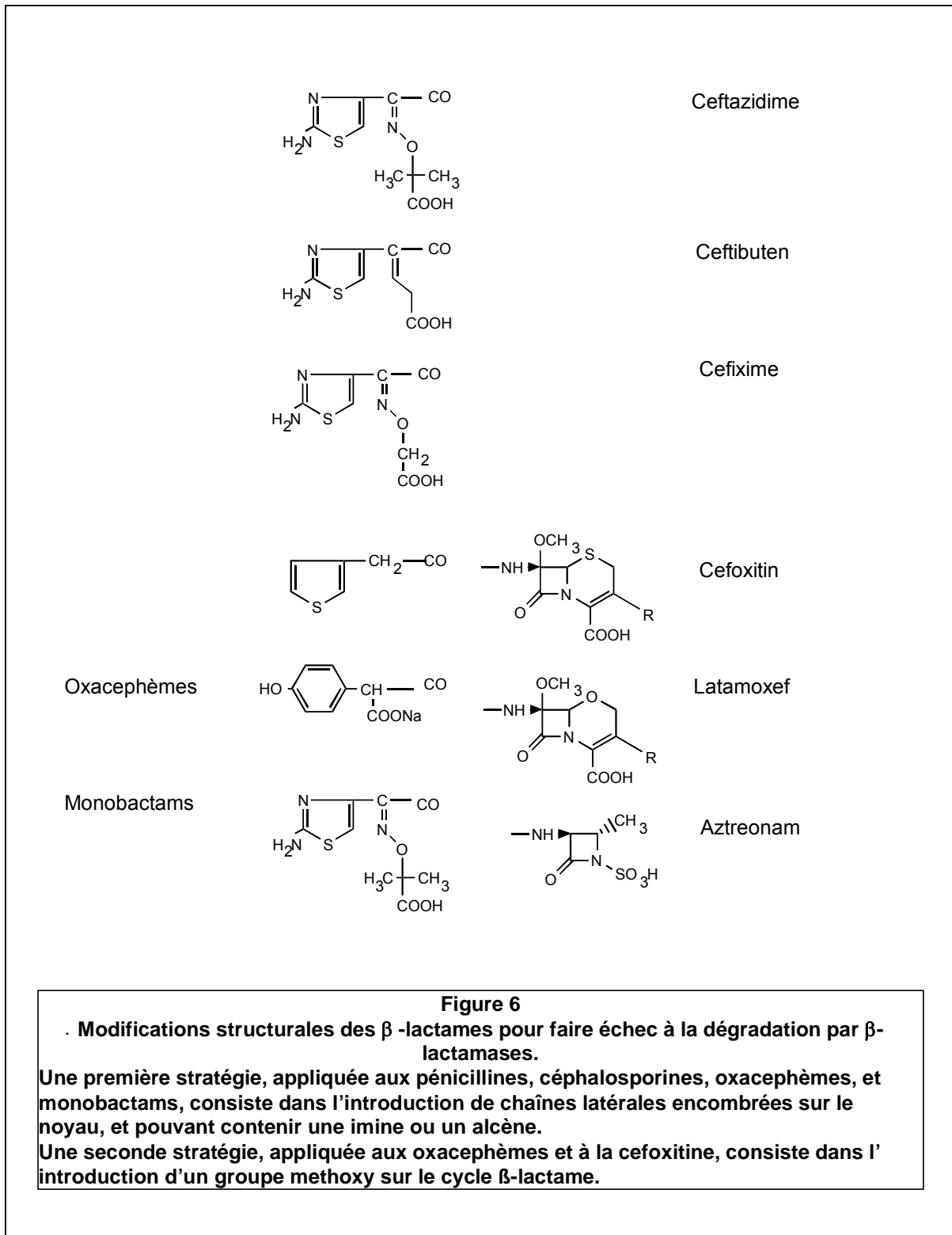


Figure 6

. **Modifications structurales des β -lactames pour faire échec à la dégradation par β -lactamases.**

Une première stratégie, appliquée aux pénicillines, céphalosporines, oxacephèmes, et monobactams, consiste dans l'introduction de chaînes latérales encombrées sur le noyau, et pouvant contenir une imine ou un alcène.

Une seconde stratégie, appliquée aux oxacephèmes et à la cefoxitine, consiste dans l'introduction d'un groupe methoxy sur le cycle β -lactame.

**Figure 7: classification fonctionnelle des β -lactamases (à partir de données de Bush et al., Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39: 1211-1233).
Le nombre d'enzymes de même que leur spectre d'activité est en constante évolution.**

Groupe	Classe	Substrats de prédilection	β -lactames actives	Exemples typiques
Groupe 1: céphalosporinases à sérine, non inhibées par l'acide clavulanique	C	Céphalosporines I & II (>> Céphalosporines III, Monobactams, Pénicillines)	Carbapénems Témocilline (Céphalosporines III & IV; variable selon le niveau d' expression)	AmpC des Gram (-); variable selon les espèces
Groupe 2: β-lactamases à sérine				
2a: pénicillinases inhibées par l'acide clavulanique	A	Pénicillines (pénicilline, ampicilline >> carbénicilline >> oxacillines)	Amoxicilline + acide clavulanique, Céphalosporines, Carbapénems	Pénicillinases des Gram (+)
2b: β -lactamases à large spectre inhibées par l'acide clavulanique	A	Pénicillines (pénicilline, ampicilline >> carbénicilline >> oxacillines), Céphalosporines I & II	Céphalosporines III & IV, Monobactams ¹ , Carbapénems Amoxicilline + acide clavulanique	TEM-1, TEM-2, SHV-1 des <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Haemophilus spp.</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
2be: β -lactamases à spectre élargi inhibées par l'acide clavulanique (ESBL)	A	Pénicillines, Céphalosporines I-II-III (-IV), Monobactams	Carbapénems Témocilline	TEM-3 à -26 des <i>Enterobacteriaceae</i> , SHV- 2 à -6 des <i>Klebsiella spp</i> K1-OXY des <i>Klebsiella oxytoca</i>
2br: β -lactamases à large spectre liant faiblement l'acide clavulanique	A	Pénicillines	La plupart des céphalosporines, Monobactams ¹ , Carbapénems	TEM-30 à -41 (= IRT-1 à IRT-12) de <i>E. coli</i>
2c: β -lactamases hydrolysant la carbénicilline, inhibées par l'acide clavulanique	A	Pénicillines, carbénicilline, (Céphalosporines I & II)	Pipéracilline + tazobactam, Céphalosporines III & IV, Monobactams ¹ , Carbapénems	PSE-1, PSE-3, PSE-4 de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2d: β -lactamases hydrolysant la cloxacilline, généralement inhibées par l'acide clavulanique	D	Pénicillines, cloxacilline, cephalosporins I & II	Carbapénems Céphalosporines III, Monobactams ¹ Pipéracilline + tazobactam	OXA-1 à -11, PSE-2 de <i>Enterobacteriaceae</i> et <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
2e: céphalosporinases inhibées par l'acide clavulanique	A	Céphalosporines I & II	Céphalosporines III & IV, Monobactams ¹ , Pénems	FPM-1 de <i>Proteus vulgaris</i> Cep-A de <i>Bacteroides fragilis</i> ²
2f: nonmetallo β -lactamases hydrolysant les carbapénemes	A	Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénems,	(Céphalosporines III & IV) (Monobactams ¹)	NMC-A, IMI-1 de <i>Enterobacter cloacae</i> Sme-1 de <i>Serratia marcescens</i>

Groupe	Classe	Substrats de prédilection	β -lactames actifs	Exemples typiques
Group 3: metallo- β -lactamases inhibées par l' EDTA	B	La plupart des β -lactames, y compris les carbapénems	Monobactams ^{1,3}	L-1, XM-A de <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> CcrA de <i>Bacteroides fragilis</i> A2h, CphA de <i>Aeromonas hydrophila</i> IMP-1 de <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i>
Group 4: Pénicillinases non inhibées par l'acide clavulanique		Pénicillines, y compris carbénicilline et oxacilline	Monobactams ^{1,3} , et en général, carbapénems	SAR-2 de <i>Pseudomonas cepacia</i>

¹ les monobactames (et la témocilline) sont inactifs sur les Gram (+); ² les pénems sont les seuls molécules active dans ce cas; ³ restent actifs dans la plupart des rares études publiées

LES PENICILLINES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

L'acide 6-aminopénicillanique est le noyau de base des pénicillines. Il peut être substitué par acylation sur sa fonction aminée pour donner naissance à des dérivés qui se distinguent par la stabilité, la pharmacocinétique, le spectre et la résistance aux β -lactamases. Par ailleurs, la fonction carboxylique peut être transformée en carboxylate (plus soluble) ou permettre l'obtention d'esters (prodrugs).

Sur base de la nature des substituants et de ses conséquences pour l'activité antibiotique, on peut distinguer plusieurs classes de produits, qui seront comparées systématiquement dans la suite du chapitre:

- pénicillines G et V (sensibles aux pénicillinases):
 - pénicilline G acido-sensible;
 - pénicilline V acido-résistante et clométacilline
- pénicillines résistantes aux pénicillinases:
 - méthicilline acidosensible;
 - isooxazolylpénicillines acidorésistantes (oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline)
- aminopénicillines acidorésistantes et présentant en outre un spectre élargi:
 - ampicilline, amoxicilline;
 - ciclacilline
- pénicillines acidosensibles à spectre élargi:
 - carboxypénicillines (ticarcilline, carbénicilline, témocilline)
 - acyluréidopénicillines (pipéracilline, azlocilline, mézlocilline)
- amidinopénicillines:
 - pivmécillinam

2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

2.1. Pénicillines sensibles aux pénicillinases

Ces antibiotiques se caractérisent par un spectre étroit:

- la pénicilline G couvre
 - les coques à Gram (+) ou (-)
 - les bacilles à Gram (+)
 - les anaérobies
 - les spirochètes

- et, à forte dose, - les entérocoques
- *Listeria* et *Haemophilus*
- la pénicilline V a un spectre plus étroit encore:
- coques à Gram (+)
 - bacilles à Gram (+)
 - anaérobies

- la clométacilline (semi-synthétique) est aussi active que la pénicilline G sur les bactéries Gram (+), mais nettement moins contre *Neisseria* et *Haemophilus*.

La pénicilline G et, dans une moindre mesure, la pénicilline V, restent le traitement de choix des infections à germes Gram (+) non producteurs de β -lactamases (streptocoques, *Neisseria meningitidis*).

On utilise la pénicilline G en monothérapie pour

- les infections de la sphère ORL (angines à streptocoques)
- les pneumonies à pneumocoques ou à germes anaérobies
- les méningites à méningocoques ou à pneumocoques.

On l'associe à un aminoglycoside pour les endocardites ou les septicémies à streptocoques (recherche de synergie).

En prophylaxie, elle est utile dans la prévention de l'endocardite d'Osler ou des rechutes de rhumatisme articulaire aigu.

2.2. Pénicillines résistantes aux β -lactamases

Leurs substituants volumineux préviennent l'accès des β -lactamases au lien β -lactame. Leur spectre demeure cependant aussi étroit que celui de la pénicilline G. Ces pénicillines seront donc réservées au traitement des infections à germes Gram (+) producteurs de β -lactamases. En monothérapie, les pénicillines résistantes aux β -lactames sont indiqués dans les staphylococcies de la peau, des muqueuses et de la sphère ORL.

Elles sont également indiquées pour le traitement des staphylococcies plus graves (par exemple, pulmonaires ou ostéo-articulaires), des septicémies et des endocardites, parfois en association avec d'autres antibiotiques (glycopeptide, rifampicine, aminoglycoside). En milieu hospitalier, l'émergence de *S. aureus* méthicilline-résistants (MRSA) limite leur usage.

2.3. Aminopénicillines

La présence d'une amine libre confère à ces molécules un spectre élargi vers les Gram (-), car elle leur assure une meilleure pénétration au travers de la membrane externe de ces bactéries. Par ailleurs, elles présentent une bonne biodisponibilité par voie orale (acido-résistance).

Les aminopénicillines sont actives sur

- l'ensemble des germes couverts par la pénicilline G (elles sont même plus actives sur *Haemophilus*, *Listeria*, les entérocoques)
- certaines espèces d'entérobactéries (essentiellement sur les espèces *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella* et *Shigella* spp)

Les aminopénicillines peuvent donc remplacer la pénicilline dans la plupart de ses indications et lorsque leur pharmacocinétique leur confère un avantage. Elles peuvent aussi être utilisées pour traiter certaines infections à anaérobies ou Gram (-); Il y a cependant lieu d'avoir présent à l'esprit que de nombreuses espèces bactériennes hospitalières sont devenues résistantes

Leurs indications principales concernent dès lors:

- les infections ORL à streptocoques
- les infections urinaires ou biliaires à Gram (-) sensibles
- les infections respiratoires, principalement à *Haemophilus* et à Gram (-), éventuellement en association avec un macrolide ou un aminoglycoside, suivant le germe en cause.
- les méningites (alternative à la pénicilline G)
- les septicémies à germes sensibles (en association avec un aminoglycoside).

L'association de l'acide clavulanique [inhibiteur de β -lactamases] à l'amoxicilline) permet d'élargir significativement le spectre aux Gram (+) et à certains Gram (-) producteurs de β -lactames (voir plus loin). Cette association présente cependant certains effets secondaires de nature digestive liés à la présence de l'acide clavulanique. D'autres associations sont possibles en principe et pourraient présenter un intérêt (acide clavulanique associé à d'autres β -lactames) mais ne sont pas disponibles commercialement.

2.4. Carboxy- et uréido-pénicillines

Leur spectre est réduit du côté des Gram (+), en particulier, vis-à-vis des entérocoques (ceci est surtout vrai pour la témocilline dont l'activité est nulle sur les Gram (+) et dans une certaine mesure également pour la carbénicilline et la ticarcilline; la pipéracilline conserve une bonne activité sur les Gram (+)), mais élargi du côté des Gram (-) [spectre le plus large pour la pipéracilline]:

- anaérobies (dont l'ensemble des *Bacteroides*, y compris le groupe des *B. fragilis*)
- *Pseudomonas aeruginosa* (sauf témocilline)
- entérobactéries et Gram (-), incluant *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella morganii*

En raison de leur large spectre, ces antibiotiques peuvent convenir au traitement des infections sévères à Gram (-), et notamment celles à *Pseudomonas* (sauf la témocilline). Pour essayer d'obtenir une plus grande efficacité clinique et éviter l'émergence de résistance, on leur associera volontiers un aminoglycoside.

2.5. Amidinopénicillines

Ces dérivés ne se lient qu'à la PBP 2 des Gram (-). Comme il y a peu de PBP 2 par bactérie (20 molécules /bactérie), elles sont actives à faible dose et inhibent même partiellement la croissance de bactéries productrices de β -lactamases, qui ne peuvent jamais détruire totalement l'antibiotique, de telle sorte que la faible quantité d'antibiotique résiduel est encore suffisante pour saturer la PBP 2.

Leur spectre d'action inclut: - les entérobactéries (dont *E. coli* et *Klebsiella*)
Elles sont en revanche inactives sur - les anaérobies
- les coques
- *Haemophilus*

Ce spectre assez réduit limite leur usage thérapeutique aux infections urinaires à germes sensibles.

3. PHARMACOCINETIQUE

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques des pénicillines sont comparées au tableau 5.

Absorption: La pénicilline G et les pénicillines à large spectre (carboxy- et uréidopénicillines) s'administrent obligatoirement par voie parentérale car la pénicilline G est détruite par l'acidité gastrique et les autres dérivés ne sont pas réabsorbés.

La pénicilline V, la clométacilline, les isoaxazolylpénicillines et les aminopénicillines (surtout l'amoxicilline) peuvent être administrées par voie orale. L'ampicilline est mieux résorbée sous forme d'une prodrogue estérifiée (pivampicilline, bacampicilline, talampicilline).

Distribution: Les pénicillines **diffusent** facilement dans les espaces extracellulaires mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles pénètrent en faible quantité dans la moëlle osseuse, le placenta et le LCR. Elles passent toutefois mieux la barrière hématoencéphalique en cas d'inflammation des méninges.

Exception faite des aminopénicillines, ces antibiotiques ont un taux de liaison aux protéines plasmatiques élevé (50% ou davantage), mais ceci n'a guère de conséquence clinique.

Élimination: L'élimination des pénicillines s'opère au niveau rénal par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Certaines molécules (isooxazolylpénicillines, carboxypénicillines, acyluréidopénicillines) subissent en outre une métabolisation hépatique.

La demi-vie de ces produits est généralement courte (environ 1 heure).

Etant donné que le paramètre déterminant l'activité des β -lactames est le temps pendant lequel leur concentration au site d'infection est supérieure à leur CMI ($T > CMI$) ou à leur CMB, toutes les pénicillines devront être administrées à intervalles réguliers (4 à 6 fois par jour). Il existe cependant des formulations qui permettent une libération lente d'antibiotique, et donc, un espacement des doses: pénicilline G - procaïne [couverture de 12 à 24 heures]; pénicilline G - benzathine [2 à 4 semaines], après injection intra-musculaire. Ces préparations sont cependant peu employées car on leur préfère le plus souvent l'usage de pénicillines orales (mais il faut bien comprendre que ceci n'est raisonnable que si la compliance d'une prise régulière est assurée). Récemment, une forme à libération prolongée d'amoxicilline (en combinaison avec un inhibiteur de β -lactamase ; voir plus loin) pour administration orale a également été mise sur le marché. Cette formulation prévoit une prise d'une dose élevée deux fois par jour et permet donc d'obtenir une meilleure compliance de la part du patient, tout en maintenant élevé le taux d'antibiotique dans le sang pendant un intervalle de temps suffisamment long.

4. EFFETS SECONDAIRES

Les pénicillines sont généralement bien tolérées, même à forte dose. Elles sont cependant la cause de réactions allergiques graves, voire même mortelles. Celles-ci trouvent leur origine dans l'instabilité chimique relative des pénicillines. Leurs produits de dégradation (pénicilloyl-) se lient de façon covalente aux protéines plasmatiques et constituent ainsi des haptènes. Il faut distinguer:

- les réactions précoces (dans les minutes qui suivent l'administration). Elles sont de type anaphylactique et sont liées à la production d'IgE. Elles incluent des manifestations telles que l'érythème, l'urticaire, la rhinite, le bronchospasme, l'hypotension, le choc.
- les réactions retardées (dans les heures qui suivent l'administration). Elles résultent de la circulation de complexes immuns mettant en jeu les IgE et de l'activation du complément. Elles produisent des effets du même type, mais ne conduisent pas au choc. En revanche, elles peuvent se manifester par un oedème laryngé.
- les réactions tardives (plus de 72 heures après l'administration). Elles sont imputées aux IgM et IgG. Elles donnent le plus souvent lieu à une éruption cutanée morbilliforme et, rarement, à une néphrite interstitielle.

Les réactions allergiques croisées avec les autres β -lactames s'observent le plus souvent avec les céphalosporines de 3^e génération et les carbapénèmes. Par contre les allergies croisées avec les autres céphalosporines et les monobactames sont moins fréquentes.

Les pénicillines peuvent aussi causer des réactions toxiques directes. Celles-ci se manifestent par des convulsions dues à une encéphalopathie, favorisée par la pénétration du médicament dans le système nerveux central lorsque les méninges sont enflammées.

NB: les effets convulsivants sont essentiellement observés en cas de traitement à posologie élevée, chez des patients présentant une diminution importante de la clairance rénale (insuffisance rénale aigue ou chronique).

5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le probénécide (qui n'est plus commercialisé en Belgique), est un agent uricosurique qui élève les taux plasmatiques des pénicillines en inhibant la sécrétion de l'antibiotique par les cellules des tubules proximaux du rein.

Les autres interactions relèvent plutôt d'incompatibilités chimiques: les pénicillines ne peuvent être mélangées aux aminoglycosides (et, en général, aux composés polyaminés) dans les solutions de perfusion, car il peut se former un complexe insoluble et/ou des liens covalents inactivant la β -lactame entre ces médicaments respectivement anioniques et cationiques.

6. CONTRE-INDICATIONS

Les pénicillines sont contre-indiquées en cas d'allergie connue.

7. POSOLOGIE

La posologie des pénicillines est reprise au tableau 6. Il faut garder à l'esprit que ces antibiotiques nécessitent des administrations très répétées, pour maintenir leur taux sériques au-dessus de la CMI en raison de leur demi-vie courte et du fait que leur activité est dépendante du temps pendant lequel la bactérie est exposée à une concentration en antibiotique > CMI (voir section 1 ; pharmacodynamie).

Tableau 5: pharmacocinétique des pénicillines

	voie d'administration	dose unitaire (g)	pic sérique (µg/ml)	t _{1/2} (h)
1. Pénicillines sensibles aux pénicillinases				
pénicilline G	iv	3 Mio	115	0.5
benzylpénicilline	im	0.6 Mio	2	
pénicilline procaïne	im	1.2 Mio	0.1	
pénicilline V	po	0.5 Mio	2	1
clométocilline	po	0.5	6	5
2. Pénicillines résistantes aux pénicillinases				
méthicilline	iv	2	80	0.5
cloxacilline	po	0.5	8	0.5
flucloxacilline	po	0.5	8	0.5
dicloxacilline	po	0.5	8	0.5
3. Aminopénicillines				
ampicilline	iv	1	35	1
amoxicilline	po	0.5	10	1
4. Carboxypénicillines				
ticarcilline	iv	3	190	1
témocilline	iv	2	230	
5. Acyluréidopénicillines				
Pipéracilline - tazobactam	iv	3	190	1
azlocilline	iv	3	190	1
mézlocilline	iv	3	190	1

Tableau 6: posologie des pénicillines

	dose usuelle	dose maximale
1. Pénicillines		
pénicilline G	4 x 1 Mio	6 x 5 Mio
benzathine benzylpénicilline	1.2 à 2.4 Mio/mois	
pénicilline procaïne	2 x 0.3 à 0.6 Mio	
pénicilline V	3 à 4 x 1 Mio	
clométocilline	2 x 0.5 g	dose d'attaque: 1.5 g
2. Pénicillines résistantes aux pénicillinases		
méthicilline	4 x 1 g	6 x 2 g
oxacilline	4 x 0.5 g	6 x 2 g
cloxacilline	4 x 0.5 g	4 x 2 g
flucloxacilline	4 x 0.5 g	4 x 2 g
3. Aminopénicillines		
ampicilline	4-6 x 0.5 g	4 x 1 g (IV)
bacampicilline	3 x 0.4 g	3 x 0.8 g
amoxicilline	4 x 0.5 g	6 x 2 g (IV)
4. Carboxypénicillines		
témocilline	2 x 1-2 g	2 x 2 g
5. Acyluréidopénicillines		
Pipéracilline - tazobactam	2 à 3 x 2 g	4 à 6 x 4 g
6. Amidinopénicillines		
pivmécillinam	3 à 4 X 200 mg	

LES COMBINAISONS PENICILLINE - INHIBITEUR DE β -LACTAMASE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des dérivés de l'acide clavulanique et de l'acide pénicillanique, qui possèdent une activité antibactérienne intrinsèque faible, mais sont de puissants inhibiteurs de β -lactamases, restaurant ainsi l'activité de la β -lactame qui leur est associée.

2. MODE D'ACTION

Les inhibiteurs de β -lactamases sont des substrats-suicide qui se lient de manière irréversible à la β -lactamase, empêchant son action ultérieure sur les β -lactames.

3. SPECTRE D'ACTION

Le spectre d'une combinaison est déterminé par celui de la β -lactame associée.

Les inhibiteurs de β -lactamases sont, pour leur part, actifs sur la plupart des β -lactamases chromosomiques produites par *S. aureus*, *H. influenzae*, *B. catarrhalis*, *Bacteroides spp*, mais pas sur celles produites par *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia spp*, et d'autres entérobactéries. Les inhibiteurs de β -lactamases sont aussi actifs sur les β -lactamases plasmidiques (dont la plus connue, TEM-1, produite par *E. coli*).

4. PROPRIETES PARTICULIERES ET INDICATIONS DES ASSOCIATIONS

4.1. Clavulanate - amoxicilline

L'association peut être administrée par voie orale ou parentérale et possède des propriétés pharmacocinétiques similaires à celles de l'amoxicilline seule. Sa tolérance est bonne (réactions cutanées; troubles digestifs plus fréquents qu'avec l'amoxicilline seule).

Les indications de cette association sont principalement les otites moyennes aiguës, les infections des voies respiratoires inférieures, les infections urinaires et les autres infections par des germes résistants à l'amoxicilline seule.

4.2. Clavulanate - ticarcilline

L'association est réservée à l'usage parentéral. Elle est utilisée pour le traitement des infections pulmonaires, urinaires, intra-abdominales et gynécologiques.

4.3. Sulbactam – ampicilline

[non disponible en Belgique !].

Le sulbactam présente une pharmacocinétique similaire à celle de l'ampicilline. Sa pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est toutefois faible. Les effets secondaires de l'association ne sont pas plus importants que ceux de l'ampicilline seule.

L'association peut être utilisée pour le traitements des infections abdominales, gynécologiques, des tissus mous et de l'os.

4.4. Tazobactam - pipéracilline

Éliminé par voie rénale, le tazobactam voit sa clairance rénale diminuée par la coadministration de pipéracilline. Cette interaction permet d'obtenir une élimination parallèle des deux molécules. Toutefois, en cas d'insuffisance rénale, l'élimination de tazobactam sera réduite. Le tazobactam pénètre dans le liquide céphalo-rachidien lorsque les méninges sont enflammées.

En raison de la bonne activité intrinsèque et du large spectre de la pipéracilline, l'association avec le tazobactam est potentiellement très utile dans le contrôle des infections graves, en particulier les infections à germes multirésistants contractées en milieu hospitalier) et localisées dans divers territoires (poumon, abdomen, peau et tissus mous, os) ainsi que dans les septicémies ou chez les patients neutropéniques. Son utilité dans le traitement des méningites est encore insuffisamment documentée.

LES CEPHALOSPORINES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les céphalosporines ont pour noyau commun l'acide 7-amino céphalosporanique. Par rapport à l'acide 6-aminopénicillanique, ce noyau possède un carbone supplémentaire, mais la distance séparant la fonction carboxylique de l'amide cyclique reste conservée.

Un élément important est la possibilité de substitution en C3 par des groupements électrocapteurs. Ceux-ci permettront une meilleure délocalisation des électrons au niveau du cycle β -lactame, rendant en principe les céphalosporines plus actives vis-à-vis des transpeptidases en comparaison avec les pénicillines. Ceci ne se traduit cependant pas toujours par un avantage clinique.

La classification des céphalosporines repose davantage sur leur spectre d'action de plus en plus large que sur une structure chimique commune. On les répertorie de façon quelque peu arbitraire en générations successives:

- 1° génération: céfadroxyl, céfazoline, céfradine, céfalexine, (céfalaridine, céfalotine, céfapirine)
- 2° génération: céfamandole, cefoxitine, céfuroxime, céfaclor, céfatrizine, céforadine, céfotetan, céfonicide (céfotiam)
- 3° génération: ceftriaxone, ceftazidime, cefotaxime, (céfopérazone, latamoxef cefsulodine)
- 4° génération: cefépime, cefpirome

2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Avant de détailler le spectre des céphalosporines, il convient de rappeler que leur activité vis-à-vis d'une souche sensible peut être altérée par l'apparition de résistance.

Comme pour les pénicillines, celle-ci peut procéder de trois mécanismes:

- imperméabilisation chez les Gram (-) par altération des porines ou efflux actif
- réduction d'affinité des PBP chez les pneumocoques, et plus spécifiquement de la PBP 2 chez les MRSA.
- Ces deux mécanismes confèrent la résistance à l'ensemble de la classe.
- production de β -lactamases, principalement chez les entérobactéries. Les céphalosporines de 3° génération ont la particularité d'**induire** la production de β -lactamases chromosomiques, spécialement chez *Pseudomonas aeruginosa* et *Enterobacter cloacae*, expliquant des échecs thérapeutiques lors de l'utilisation de ces produits.

Par ailleurs, des plasmides codant pour des β -lactamases à spectre élargi (BLSE) confèrent la résistance à la ceftazidime et à l'aztréonam.

NB: Cette résistance (variance suivant les profils d'activité des différentes beta-lactamases et leur expression dans différentes espèces bactériennes) s'étend habituellement à l'ensemble des beta-lactames (à l'exception des carbapénèmes et de la témocilline).

Toutes générations confondues, les céphalosporines sont dépourvues d'activité sur *Enterococcus*, *Listeria* et *Legionella*.

Les céphalosporines de 1° génération présentent une bonne activité sur les coques à Gram (+), exception faite des entérocoques et des MRSA (voir ci-dessus). Elles possèdent une activité limitée sur certaines espèces de bacilles Gram (-) tels que *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*.

Les céphalosporines de 1° génération constituent dès lors un traitement des infections graves à Gram (+) sensibles. En pratique, les formes à usage oral (céfadroxyl, céfalexine) représenteront des alternatives à l'ampicilline et l'amoxicilline. Les formes à usage parentéral seront souvent limitées à l'usage en prophylaxie (voir ce chapitre).

Les céphalosporines de 2° génération ont un spectre élargi vers les bactéries à Gram (-), en particulier *Proteus* et *Enterobacter*. Elles sont également bien actives sur *Haemophilus influenzae* et sur les gonocoques. Enfin, la céfoxitine présente une activité modérée sur les anaérobies, dont *Bacteroides fragilis*.

- Les céphalosporines de 2° génération sont souvent utilisées pour le contrôle:
- des otites ou sinusites à *Haemophilus*
- des infections broncho-pulmonaires à Gram (+), *Haemophilus* ou *Klebsiella*
- des infections urinaires compliquées à entérobactéries
- des infections ostéo-articulaires
- des septicémies (en association à un aminoglycoside).

En outre, les céphalosporines de 2° génération peuvent être indiquées pour la prophylaxie chirurgicale, en raison de leur spectre antimicrobien suffisant, de leur facilité d'administration, de leur bonne tolérance et de leur diffusibilité correcte dans les foyers concernés.

NB: elles sont cependant nettement plus coûteuses que les céphalosporines de 1ere génération et n'apportent aucun avantage par rapport à celles-ci dans la prévention des infections post-opératoires. Pour cette raison les céphalosporines de 1ere génération leur sont généralement préférés dans la prophylaxie chirurgicale.

Certaines céphalosporines de 3° génération sont moins actives que les molécules des générations antérieures sur les Gram (+), notamment les streptocoques et pneumocoques. Par contre, elles sont actives à des concentrations très faibles sur les entérobactéries. De même, elles sont très actives sur *Haemophilus* et *Neisseria*. *Pseudomonas aeruginosa* entre dans le spectre de la ceftazidime et de la cefsulodine.

Les céphalosporines de 3° génération sont réservées au traitement des infections sévères à Gram (-) et restent en principe actives sur des germes multirésistants. L'émergence de la résistance est cependant en nette augmentation dans certaines espèces nosocomiales (*Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*) et ceci reflète leur très large utilisation depuis une

quinzaine d'années en milieu hospitalier. Elles constituent souvent un premier choix, en raison de leur bonne sécurité d'emploi. Dans le cas des infections méningées, leur diffusibilité à travers la barrière hémato-encéphalique constitue un atout supplémentaire.

Les céphalosporines de 4^o génération couvrent les Gram (-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*, mais aussi les Gram (+). Elles conservent à l'heure actuelle une activité sur certaines espèces devenues résistantes aux céphalosporines de 3^o génération car elles résistent mieux que celles-ci à l'inactivation par certaines β -lactamases (en particulier les céphalosporinases AmpC de classe 1). De plus, étant elles-mêmes peu inductrices de β -lactamases, elles pourraient remplacer les céphalosporines de 3^o génération pour le traitement des infections à germes résistants. Leur atout majeur par rapport aux céphalosporines de 3^o génération (notamment la ceftazidime) reste cependant leur spectre plus large vers les Gram (+).

3. PHARMACOCINETIQUE

Absorption: Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais sont pour la plupart mal résorbées dans le tube digestif. Elles sont dès lors administrées pour la plupart par voie parentérale. Certains produits font exception: le céfadroxyl, la céfalexine, la céftrizine et le céfaclor. Pour les autres céphalosporines, certaines sont disponibles sous la forme d'une prodrogue estérifiée, libérant l'antibiotique dans le courant sanguin après clivage enzymatique (céfuroxime axétil).

Distribution: Comme les pénicillines, les céphalosporines diffusent mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles passent toutefois mieux la barrière hémato-encéphalique, même si celle-ci n'est pas enflammée.

La plupart des céphalosporines parentérales sont faiblement liées aux protéines plasmatiques.

Elimination: Elle est rapide ($t_{1/2}$ de 1 à 2 heures), à l'exception notable de la ceftriaxone qui possède une demi-vie plus nettement longue (6 à 8 heures) permettant des prises plus espacées (voir tableau 8; cette propriété est due à une forte liaison de la ceftriaxone aux protéines et à une mauvaise reconnaissance par le transporteur des acides organiques au niveau des tubules rénaux).

L'élimination des céphalosporines s'opère par voie rénale (filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) et par métabolisation hépatique dans certains cas (céfalotine, ceftriaxone, céfopérazone, céfotaxime).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des céphalosporines sont résumées au tableau 7.

4. EFFETS SECONDAIRES

Les céphalosporines sont peu toxiques. Elles sont responsables d'une hypersensibilité, qui peut être croisée avec l'allergie aux pénicillines et qui procède du même mécanisme (voir plus haut). Les réactions précoces et les réactions anaphylactiques médiées par les IgE sont cependant plus rares, surtout pour les dérivés de la 3^e génération.

Les céphalosporines peuvent favoriser l'apparition d'une thrombophlébite au site d'injection.

Certaines céphalosporines présentent en outre des effets secondaires particuliers:

- toxicité rénale pour la céfaloridine
- colite pseudomembraneuse par surinfection à *Clostridium difficile* (surtout pour la céfopérazone).
- pour les dérivés porteurs d'un radical N-méthylthiométhyltétrazole (latamoxef, céfamandole, céfopérazone, céfotétan), effet "Antabuse" (voir chapitre consacré aux nitroimidazoles pour la description de cet effet) et hypoprothrombinémie (liée soit à une diminution de synthèse de facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants, soit à une destruction de la flore intestinale responsable de la synthèse de vitamine K). Ceci proscrit leur utilisation en particulier en prophylaxie chirurgicale ou au décours d'une intervention de chirurgie vasculaire, situations dans lesquelles l'usage d'anticoagulants de type antivitamine K est fréquemment préconisée.

5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La combinaison d'une céphalosporine néphrotoxique (cefaloridine) et d'un autre agent néphrotoxique peut accroître le risque de toxicité rénale.

Les céphalosporines à radical thiométhyltétrazole ne doivent pas être administrées conjointement à de l'alcool ou des antivitamine K, dont elles en augmentent les effets.

Le probénécide accroît les taux sériques des céphalosporines en diminuant leur excrétion rénale.

6. CONTRE-INDICATIONS

Mis à part le cas d'allergie, les céphalosporines présentent une très bonne sécurité d'emploi.

7. POSOLOGIE

La posologie des céphalosporines est indiquée au tableau 8. A part la ceftriaxone qui possède une demi-vie plus longue, ces médicaments demandent des administrations répétées (y compris pour les céphalosporines de 4^e génération qui revendiquent souvent une possibilité d'administration en deux fois par jour sur base de leur grande activité intrinsèque; celle-ci, cependant, n'est pas toujours confirmée en clinique et les considérations pharmacodynamiques suggèrent au contraire qu'une administration 3 fois par jour est préférable.

8. PERSPECTIVES

Des céphalosporines en développement comme le ceftobiprole ou la ceftaroline (Figure 7) présentent une affinité accrue pour la PBP2a des MRSA, ou la PBP2x des pneumocoques, tout en gardant une forte affinité pour les PBP des Gram-négatifs. Ces molécules sont en études cliniques actuellement pour les infections à MRSA ou à pneumocoques.

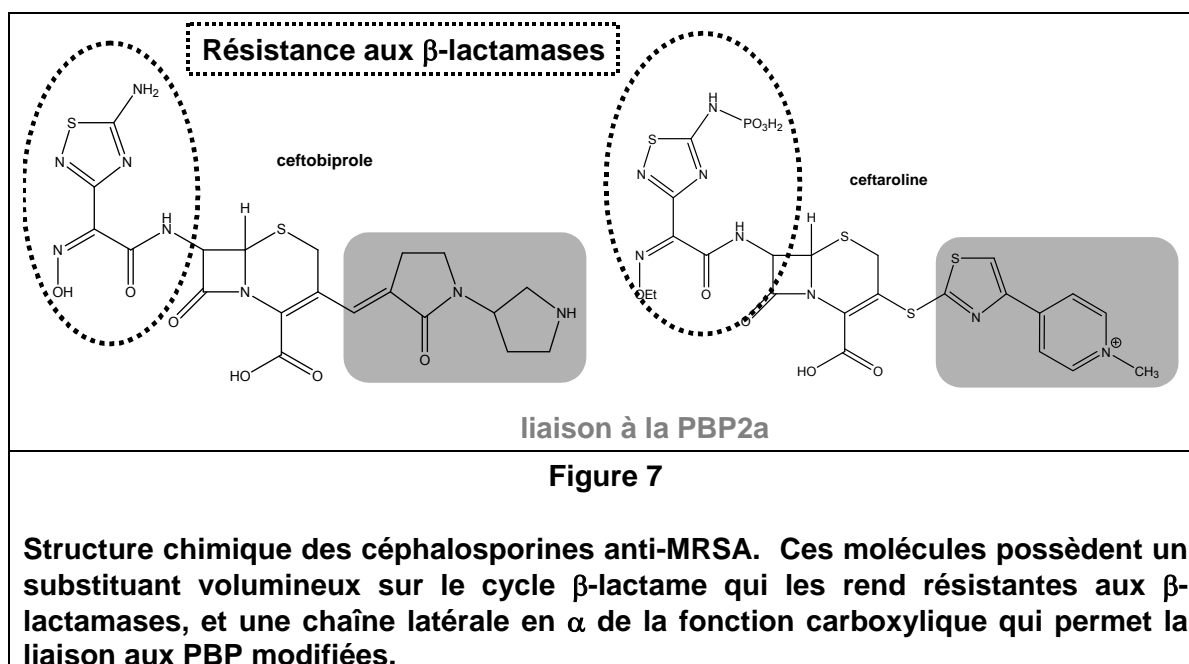


Tableau 7: pharmacocinétique des céphalosporines

	voie d'administration	dose unitaire (g)	pic sérique (µg/ml)	t_{1/2}
1° génération				
cefadroxyl	po	0.5	17	1.5
cefalexine	po	0.5	15-40	1
cefazoline	iv,im	1	110	1.9
2° génération				
cefaclor	po	0.5	15	1
cefamandole	iv,im	1	70	0.5
cefoxitime	iv,im	1	70	0.5
cefuroxime	iv,im	1	80	1
cefuroxime axetil	po	0.5	9-14	1.2
cefonicide	iv,im	2		4.4
ceforanide	iv,im	1		2.6
3° génération				
cefixime	po	0.4	3	3
cefoperazone	iv,im	1	100	1
cefotaxime	iv,im	1	80	2
ceftazidime	iv,im	1	80	1.8
ceftriaxone	iv,im	1	150	6-8
cefotetan	iv,im	2		3.3
4° génération				
cefepime	iv,im	2	130	2
cefpirome	iv,im	1	100	2

Tableau 8: posologie des céphalosporines

	dose usuelle	dose maximale
1° génération		
cefradine	4 x 0.5 g	4 x 1 g
2° génération		
cefaclor	3 x 0.25 – 0.5 g	4 x 1 g
cefamandole	3 à 6 x 0.5 – 1 g	4 à 6 x 1 g
cefoxitine	3 à 4 x 1 g	3 à 4 x 2 g
cefuroxime	3 x 1 – 1.5 g	6 x 1.5 g
cefuroxime axetil	2 x 0.5 – 1 g	4 x 0.5 g
cefonicide	1 x 1 g	
ceforanide	2 x 1 g	2 x 2 g
3° génération		
cefotaxime	2 x 1 g	4 x 2-3 g
ceftazidime	3 x 1 g	3 x 2 g
ceftriaxone	1 x 1 g	1 x 2-4 g
cefotetan	2 x 1 g	2 x 2 g
4° génération		
cefepime	2 x 1 g	2 x 2 g
cefpirome	2 x 1 g	2 x 2 g

LES CARBAPENEMES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les carbapénèmes dérivent de la thiénamycine. Leur cycle de base diffère de celui des pénicillines par la présence d'un double liaison et l'absence de soufre endocyclique. Deux molécules sont commercialisées en Belgique, l'imipénem et le méropenem.

2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les carbapénèmes présentent des valeurs de CMI très basses vis-à-vis de la majorité des Gram (+), des Gram (-) [à l'exception de certaines espèces spécifiques (par exemple, *Stenotrophomonas maltophilia*)] et des anaérobies, y compris la quasi-totalité des souches productrices de β -lactamases (on commence toutefois à décrire des carbapénémases). La résistance à l'imipenem est médiée essentiellement par une diminution de perméabilité (répression de l'expression des porines) tandis que la résistance aux méropenem passe par un efflux actif.

Les carbapénèmes restent donc globalement efficaces dans la plupart des infections causées par des germes producteurs de β -lactamases. Il est donc raisonnable de réserver leur usage pour le traitement de pareilles infections: en pratique, infections nosocomiales (surtout polymicrobiennes) sévères (infections urinaires, respiratoires, gynécologiques, des articulations et des os).

3. PHARMACOCINETIQUE

3.1. Imipénem

L'absorption de l'imipénem est quasi-nulle car il est détruit par l'acidité gastrique et leur administration se fait généralement par voie *im* ou *iv*.

Distribution: Comme les autres β -lactames, l'imipénem diffuse dans les tissus sans s'y accumuler.

L'élimination de l'imipénem s'opère par voie rénale. Le médicament est rapidement métabolisé au niveau des cellules tubulaires proximales par un enzyme particulier, la déhydropeptidase I (catalysant la rupture du lien amide entre deux acides aminés dont l'un est insaturé ou toute séquence mimant cette structure). Cette dégradation présente deux inconvénients majeurs: tout d'abord, elle inactive l'antibiotique à plus de 60%; ensuite, elle donne naissance à des produits néphrotoxiques. Pour ces raisons, l'imipénem n'est jamais administré seul mais associé

à un inhibiteur de la déhydropeptidase, la cilastatine. L'association de cette molécule permet d'obtenir une demi-vie sérique d'environ 1h30.

3.2. Méropénem

Le méropénem possède l'avantage d'être naturellement résistant à la déhydropeptidase rénale I en raison de la présence d'un groupement méthyle en C1 et peut donc être considéré comme stable à ce point de vue dans les conditions d'administration clinique. Les autres propriétés pharmacocinétiques sont celles de l'association imipénem X cilastatine. La pénétration dans le liquide céphalo-rachidien est satisfaisante en l'absence d'inflammation.

Les données pharmacocinétiques de l'imipénem et du méropénem sont reprises au tableau 9.

4. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus courants sont des troubles digestifs (nausées et vomissements). Ils peuvent toutefois être réduits par une perfusion lente.

Des convulsions peuvent aussi être observées chez des patients présentant des lésions au niveau du SNC ou une fonction rénale très déficiente. Cet effet est moins important pour le méropénem (études animales).

Une hypersensibilité doit être redoutée chez les patients allergiques aux autres β -lactames (allergie croisée dans 50% des cas).

5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le probénécide accroît le taux sérique de l'imipénem et du méropénem en réduisant son élimination par sécrétion tubulaire.

6. PRECAUTIONS

L'insuffisance rénale justifie un ajustement de la posologie du médicament.

7. POSOLOGIE

Les posologies de l'imipénem (et de la cilastatine qui lui est toujours associée) et celle du méropénem sont indiquées dans le tableau 9.

8. PERSPECTIVES

Un nouveau carbapénème l'ertapénem, est disponible dans certains pays mais ne sera pas commercialisé en Belgique. Il se distingue des autres molécules par une longue demi-vie (4 h), en raison de sa liaison importante (90 %) aux protéines plasmatiques, ce qui permet une administration unique quotidienne. Son spectre d'action est large mais *P. aeruginosa* est peu sensible. Il est donc proposé pour le traitement des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation et le traitement des infections abdominales et gynécologiques.

Le doripenem se caractérise au contraire par une bonne activité sur *P. aeruginosa* attend son enregistrement aux USA pour le traitement des pneumonies nosocomiales et infections pulmonaires chroniques causées par cette bactérie.

D'autres molécules actives sur les MRSA sont encore en phase préclinique d'évaluation.

tableau 9: pharmacocinétique et posologie des carbapénèmes

	pic sérique (µg/ml)	t _{1/2} (h)	voie d'administration	dose
Imipenem (500 mg imipénem + 500 mg cilastatine)	39	1	iv	4 x 0.5 g à 3 x 1 g
Méropenem 500 mg (infusion/bolus)	24-55	1	im iv	3 x 0.5 g 3 x 0.5 g à 2.0 g

LES MONOBACTAMES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les monobactames sont des β -lactames monocycliques, initialement découvertes dans des surnageants de culture de bactéries plutôt que de levures comme dans le cas des autres β -lactames. Le groupement sulfonyle des monobactames possède une orientation dans l'espace équivalente à celle du carboxylate des autres β -lactames, ce qui explique un mode d'action semblable.

2. SPECTRE D'ACTIVITE ET INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les monobactames sont inactifs sur les Gram (+) et les anaérobies. Par contre, ils sont très actifs sur les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*. L'activité anti-Gram (-) de l'aztréonam est globalement comparable à celle des céphalosporines de 3ème génération et notamment la ceftazidime. Actuellement, on utilise seulement l'aztréonam, produit par synthèse totale afin d'obtenir une molécule douée à la fois d'un spectre élargi vers les Gram (-) difficiles et d'une bonne résistance aux β -lactamases. Il faut toutefois souligner l'existence de β -lactamases plasmidiques à large spectre capables d'inactiver l'aztréonam.

L'aztréonam constitue une alternative de choix pour le traitement des infections graves à Gram (-) chez les patients allergiques aux β -lactames ou ne pouvant recevoir d'aminoglycosides (insuffisants rénaux).

3. PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique de l'aztréonam est comparable à celle des pénicillines (voir tableau 10).

L'aztréonam n'est pas résorbé par voie orale et est réservé à l'administration intraveineuse ou intramusculaire. Il diffuse dans la plupart des territoires; sa concentration est la plus faible dans le LCR et dans les sécrétions bronchiques (1 à 5% du pic sérique) mais reste supérieure à la CMI de la plupart des germes sensibles (< 1-10 $\mu\text{g/ml}$).

L'élimination de l'aztréonam s'opère par voie rénale dont 40% par sécrétion tubulaire. La demi-vie est courte (1.7 heure) mais sensiblement plus longue chez les nouveau-nés (5-10 heures).

4. EFFETS SECONDAIRES

L'aztréonam présente une bonne sécurité d'emploi. En principe, il n'y pas de résistance croisée avec les autres β -lactames.

5. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le probénécide n'influence pas de façon significative le taux sérique de l'aztréonam même si en principe il peut inhiber sa sécrétion tubulaire.

6. PRECAUTIONS

Etant donné que le médicament est éliminé par les reins, un ajustement de la posologie s'impose chez les insuffisants rénaux.

7. POSOLOGIE

La posologie de l'aztréonam dépend de la gravité de l'infection, de la sensibilité du germe en cause et du territoire infecté (tableau 10).

tableau 10: pharmacocinétique et posologie de l'aztréonam

	pic sérique ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{1/2}$ (h)	voie d'administration	dose
0.5 g	20-25	1.7	iv,im	3 x 1 g: infection septicémique
1 g	45-50			3 x 2 g: septicémie à <i>P. aeruginosa</i>
2 g	85-95			4 x 2 g: méningite à Gram (-)

LES GLYCOPEPTIDES

Les glycopeptides sont de découverte ancienne (1960), mais c'est l'apparition de souches Gram (+) résistantes aux β -lactames (principalement *Staphylococcus aureus* méthicilline-résistant) qui explique le succès actuel de ces molécules. Leur usage de plus en plus fréquent en médecine humaine, associé peut-être à l'usage de molécules apparentées dans l'alimentation animale, a entraîné l'émergence d'entérocoques multirésistants (et plus récemment, de *S. aureus*) contre lesquels le clinicien devient vraiment démuni.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les glycopeptides sont des molécules complexes, constituées d'un heptapeptide cyclique sur lequel viennent se greffer des sucres (mannose et glucosamine dans la teicoplanine; glucose et vancosamine dans la vancomycine). (figure 12).

2. MECANISME D'ACTION

2.1. Activité antibactérienne

Les glycopeptides sont au même titre que les β -lactames des inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne (figure 4). Leur action est toutefois différente: ils se fixent par leur fraction aglycone aux extrémités D-Ala-D-Ala du précurseur lipopeptidique (voir figure 8) et inhibent, par l'encombrement stérique qu'ils créent, l'action subséquente de la transpeptidase (catalysant l'enlèvement du D-Ala terminal et la réticulation du peptidoglycan) et de la transglycosylase (responsable de la fixation de nouvelles sous-unités de disaccharide-pentapeptide sur le polymère en croissance) (figure 9).

La liaison du glycopeptide aux extrémités D-Ala-D-Ala est considérablement renforcée par la dimérisation des molécules d'antibiotiques (au niveau des sucres et des substituants chlorés de la fraction aglycone, comme c'est le cas dans la vancomycine) ou par l'ancrage de la molécule dans la membrane par un substituant lipophile (comme c'est le cas dans la teicoplanine).

2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les glycopeptides sont lentement bactéricides et présentent, *in vitro*, une synergie avec les aminoglycosides.

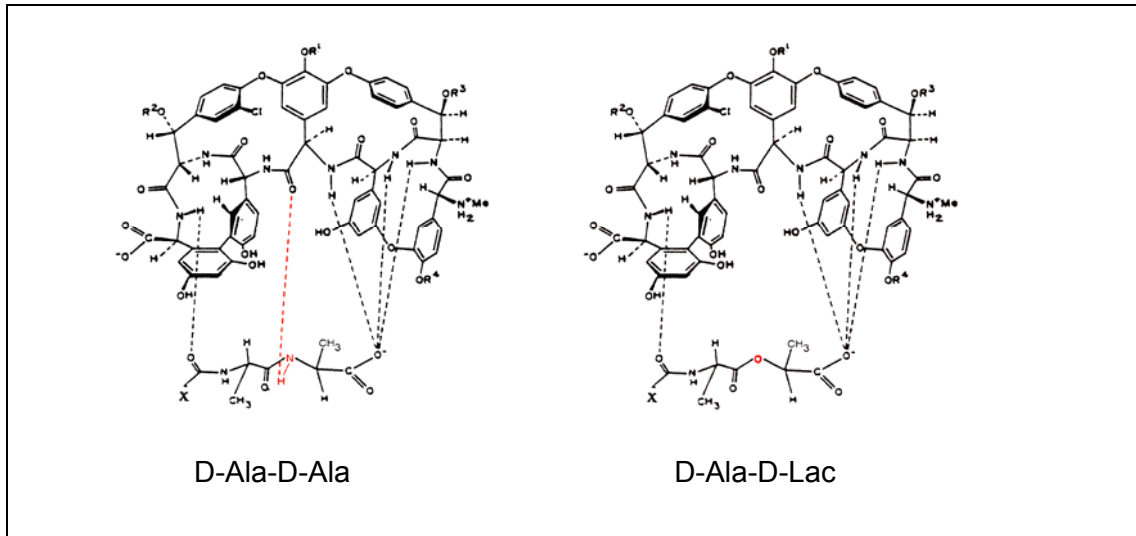
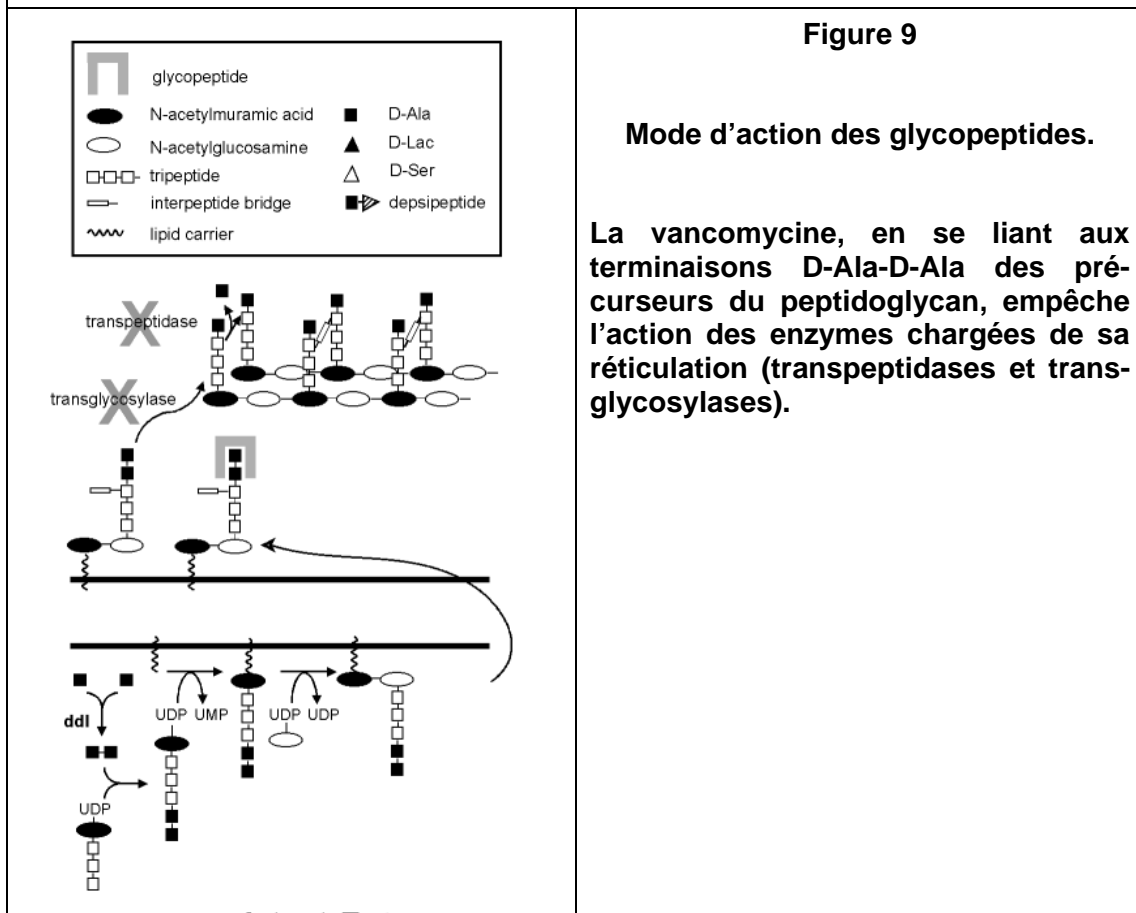


Figure 8

Modèle de l'interaction entre la partie peptidique de la vancomycine et le D-Ala-D-Ala (présent dans le précurseur du peptidoglycan chez les entérocoques sensibles à la vancomycine) ou le D-Ala-D-Lac (présent dans le précurseur chez les entérocoques résistants à la vancomycine). Le remplacement de la D-Alanine terminale par le D-Lactate est suffisant pour causer la perte d'un lien hydrogène et de diminuer de cette façon l'affinité de l'antibiotique pour sa cible d'un facteur 1000.

(adapté de Arthur et al., Trends in Microbiology, 1996, 4: 401-407)



3. RESISTANCE BACTERIENNE

Chez les entérocoques, la résistance aux glycopeptides se manifeste par une altération de la cible mais elle peut être engendrée par différents phénotypes qui varient dans le niveau de résistance conféré, la nature des antibiotiques inactivés et les espèces de bactéries résistantes.

Ainsi, le phénotype VanA est inductible et confère une résistance de haut niveau à la vancomycine et à la teicoplanine. Le phénotype VanB est induit par la vancomycine seulement mais conduit à une résistance à la vancomycine et, dans certains cas, à la teicoplanine. Le phénotype VanC est moins caractérisé et confère une résistance constitutive à la vancomycine uniquement. De nature chromosomique et non transférable, il n'est à ce jour décrit que chez certaines espèces d'entérocoques (*E. gallinarum* et *E. casseliflavus*) retrouvées essentiellement comme bactéries commensales de la flore intestinale chez l'animal et non pathogènes chez l'homme. Enfin, récemment, on a aussi décrit quelques rares souches présentant des nouveaux phénotypes (VanD, VanE, VanG).

Les phénotypes VanA et VanB sont sous la dépendance d'un ensemble de gènes qui sont localisés sur des éléments génétiques mobiles (plasmides ou transposons chromosomiques). Même si les souches résistantes sont actuellement limitées aux entérocoques, on peut craindre une dissémination à d'autres espèces aujourd'hui sensibles (un tel transfert vers *Staphylococcus* et *Listeria* a déjà pu être obtenu *in vitro*).

Le mécanisme de résistance de type VanA peut se résumer de la façon suivante: les gènes *VanA*, *VanH* produisent plusieurs enzymes qui permettent la synthèse d'un précurseur modifiés se terminant par la séquence D-Ala-D-Lac auquel les glycopeptides se lient avec une affinité 1000 fois inférieure que pour le D-Ala-D-Ala (figure 8). En outre, les gènes *VanX* et *VanY* codent pour des peptidases qui hydrolysent les dimères D-Ala-D-Ala ou les précurseurs contenant la séquence D-Ala-D-Ala, assurant la suprématie de la voie de synthèse du peptidoglycan via le précurseur depsipeptidique D-Ala-D-Lac insensible aux glycopeptides (figure 10).

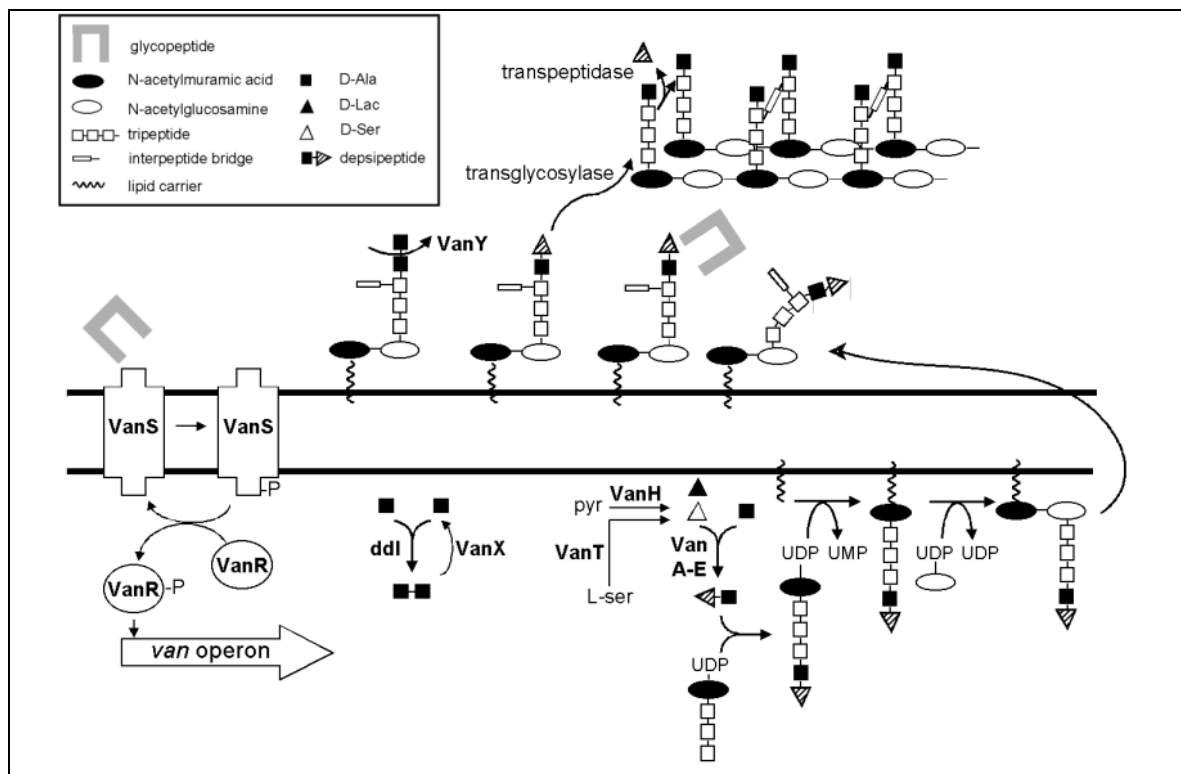


Figure 10 : mécanisme de résistance aux glycopeptides chez les entérocoques (et les staphylocoques ayant acquis le transposon)

La présence de glycopeptides active le système de regulation via le senseur VanS ; le régulateur VanR induit la transcription des gènes de résistance. Ceux-ci codent pour des enzymes impliquées dans l'hydrolyse des terminaisons D-Ala-D-Ala (VanX et VanY) ou dans la synthèse de précurseurs se terminant par D-Ala-D-Lac (VanH et VanA, VanB ou Van D) ou D-Ala-D-Ser (VanT et VanC, VanE, or VanG), caractérisés par une plus faible affinité pour les glycopeptides.

Chez les staphylocoques dorés, la résistance aux glycopeptides procède d'un autre mécanisme, qui a été découvert récemment. Il consiste dans la surproduction de peptidoglycan, qui entoure la bactérie d'une paroi particulièrement épaisse. Cette paroi est donc très riche en extrémités D-Ala-D-Ala, qui ne peuvent être saturées par la liaison de la vancomycine. L'antibiotique est donc piégé dans la paroi de la bactérie et ne peut exercer son effet (figure 11). Récemment, des souches de Staphylocoques ayant de haut niveau de résistance aux glycopeptides ont été isolées. Ces souches possèdent les gènes conférant le phénotype de résistance VanA chez les entérocoques, suggérant qu'un transfert de gènes s'est produit entre les deux espèces. De façon inquiétante, ces souches sont à la base multirésistantes aux antibiotiques (MRSA), et les alternatives thérapeutiques deviennent donc très difficiles, puisque les glycopeptides ne peuvent plus être utilisés.

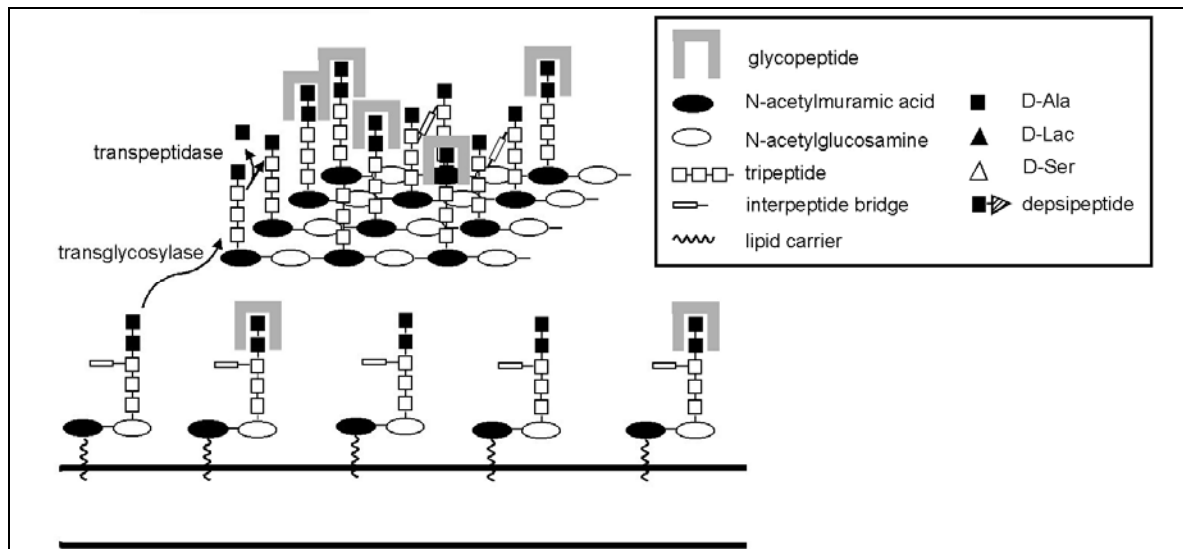


Figure 11

Mécanisme de résistance aux glycopeptides chez les souches VISA. La bactérie produit une paroi plus épaisse, riche en extrémités D-Ala-D-Ala libres qui ne peuvent être saturées par le glycopeptide.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les glycopeptides ne sont actifs que sur les Gram (+). A l'heure actuelle, les *Staphylococcus*, *Corynebacterium* et *Clostridium* sont bien sensibles, alors que des souches d'entérocoques résistantes commencent à être isolées (*E. faecium* et *faecalis*, principalement; ces souches posent un réel problème clinique dans la mesure où elles sont également résistantes à la plupart des antibiotiques actifs vis-à-vis des entérocoques sauvages par acquisition des caractères de résistance correspondants).

5. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale des glycopeptides est quasi-nulle. Ils ne sont utilisés par cette voie que pour le traitement des colites à *Clostridium difficile* (voir cependant paragraphe "indications"). Les infections systémiques requièrent une administration soit *iv lente* pour la vancomycine (*im* provoquant des nécroses tissulaires) soit *iv* ou *im* pour la teicoplanine.

Distribution: Les glycopeptides se caractérisent par une distribution rapide dans les tissus, où ils sont capables de s'accumuler, et pénètrent dans les cellules. Le passage de la barrière hémato-encéphalique est insuffisant pour permettre une action antibactérienne de la teicoplanine; en cas d'inflammation méningée, les taux de vancomycine dans le liquide céphalo-rachidien deviennent voisins des CMI.

L'élimination se fait par voie rénale.

Les paramètres pharmacocinétiques des glycopeptides sont repris au tableau 11. La teicoplanine se différencie nettement par sa demi-vie très longue (> 48 h).

6. EFFETS SECONDAIRES

La vancomycine induit plus fréquemment des effets secondaires que la teicoplanine. Elle est responsable de néphro- ou d'ototoxicité modérée, surtout lorsqu'elle est administrée avec un autre médicament néphro- ou ototoxique, respectivement. Une phlébite au site d'injection est fréquente, ou une hypotension et la libération d'histamine pour la vancomycine uniquement (donnant naissance au syndrome dit de "l'homme rouge") en cas de perfusion trop rapide (< 30 min).

7. INDICATIONS

Les glycopeptides doivent être réservés au traitement des infections sévères à Gram (+) chez les patients allergiques aux β -lactames ou infectés par des souches multirésistantes à ces antibiotiques (souvent *S. aureus* ou autres espèces de staphylocoques à coagulase-négatifs méthicilline-résistant) et non sensibles à d'autres agents. Il faudra souvent leur associer un antibiotique actif sur les Gram (-), si on craint la présence simultanée de ces organismes. Les indications principales doivent être limitées aux:

- endocardite et septicémie
- infections sévères des tissus mous et ostéoarthrite
- méningite (post-neurochirurgicale ou en cas de présence d'un shunt de dérivation venticulo-péritonéal infecté)
- colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* (l'usage oral des glycopeptides est cependant remis en question)

8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des médicaments néphro- ou ototoxiques potentialisent les effets toxiques de la vancomycine. Il est important de rappeler que parmi ceux-ci figurent les aminoglycosides qui sont susceptibles d'être administrés conjointement à la vancomycine lorsque l'on redoute la présence de germes Gram (-).

Par ailleurs, il faut éviter de perfuser les glycopeptides en mélange avec d'autres médicaments car ils présentent de nombreuses incompatibilités médicamenteuses.

9. PRECAUTIONS

En cas d'insuffisance rénale, des taux toxiques de vancomycine peuvent facilement être atteints si l'on ne prend pas la précaution de réduire le dosage.

10. POSOLOGIE

La posologie des glycopeptides est reprise au tableau 12. Celle de la teicoplanine fait encore l'objet d'études, les posologies anciennement recommandées et plus faibles s'étant avérées souvent insuffisantes.

Tableau 11: pharmacocinétique des glycopeptides

	$t_{1/2}$ (h)	dose unitaire (mg)	taux sérique ($\mu\text{g/ml}$)
vancomycine	6	500 (iv) 1000 (iv)	6-10 20-50
teicoplanine	45	400 (iv)	30-50

Tableau 12: posologie des glycopeptides

	voie d'administration	dose
vancomycine	iv	4 x 0.5 g ou 2 x 1 g 1 g 1h avant intervention (prophylaxie)
	po	4 x 0.25 g
teicoplanine	iv/im	6 mg/kg/j (charge) 3 mg/kg/j (entretien) 2 x 6 mg/kg (infection sévère)

11. PERSPECTIVES

Les recherches dans le domaine des glycopeptides conduisent actuellement à la découverte de molécules qui, non seulement, sont rapidement bactéricides à dose plus faible que les glycopeptides conventionnels, mais aussi sont actives sur les souches résistantes. Ces éléments suggèrent que ces nouveaux dérivés possèdent un mode d'action différent, ce qui ouvre des perspectives intéressantes pour le développement futur de ces antibiotiques.

Les dérivés les plus prometteurs sont des dérivés semi-synthétiques de la vancomycine. Ils se distinguent de la molécule parente par l'addition d'une chaîne lipophile qui permet leur ancrage dans la membrane bactérienne (figure 12). Cet ancrage permettrait une liaison coopérative à la cible sur la paroi, mais induirait aussi une perméabilisation de la membrane à l'origine de l'effet bactéricide prononcé.

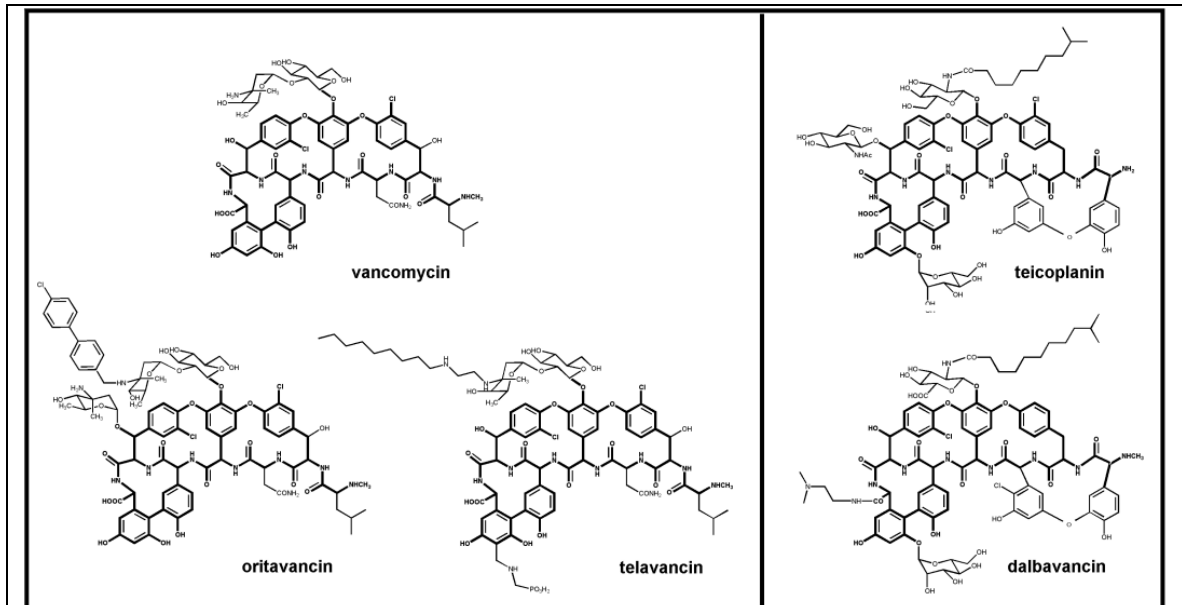


Figure 12

Structure chimique de la vancomycine et de la teicoplanine et des dérivés semi-synthétiques actuellement en phase III des essais cliniques ou en attente d'enregistrement.

ANTIBIOTIQUES DIVERS AGISSANT SUR LA PAROI OU LA MEMBRANE

1. COLISTINE/POLYMYXINES

Ces molécules sont des détergents cationiques. Par leur caractère amphipathique, elles s'insèrent parmi les lipides et détruisent ainsi la membrane bactérienne. Ils sont incapables de diffuser à travers le peptidoglycan très épais des Gram (+) mais se lient facilement aux lipides de la membrane externe des Gram (-) puis rejoignent via des canaux la membrane cytosolique de ces derniers. Leur spectre est donc réduit aux Gram (-), y compris *Pseudomonas aeruginosa*. Leur activité bactéricide est importante, en raison des perturbations membranaires qu'ils engendrent.

Etant donné leur faible absorption et leur néphrotoxicité, ces antibiotiques ont longtemps été principalement réservés à l'usage topique (cutané, ophtalmique ou ORL; dans ce dernier cas, l'administration sur tympan perforé peut causer une toxicité vestibulaire et cochléaire irréversible) ou par aérosol. Ils connaissent toutefois aujourd'hui un regain d'intérêt, pour le traitement d'infections nosocomiales à germes multi-résistants, car ils restent actifs sur les souches ayant développé des mécanismes de résistance aux classes d'antibiotiques conventionnels

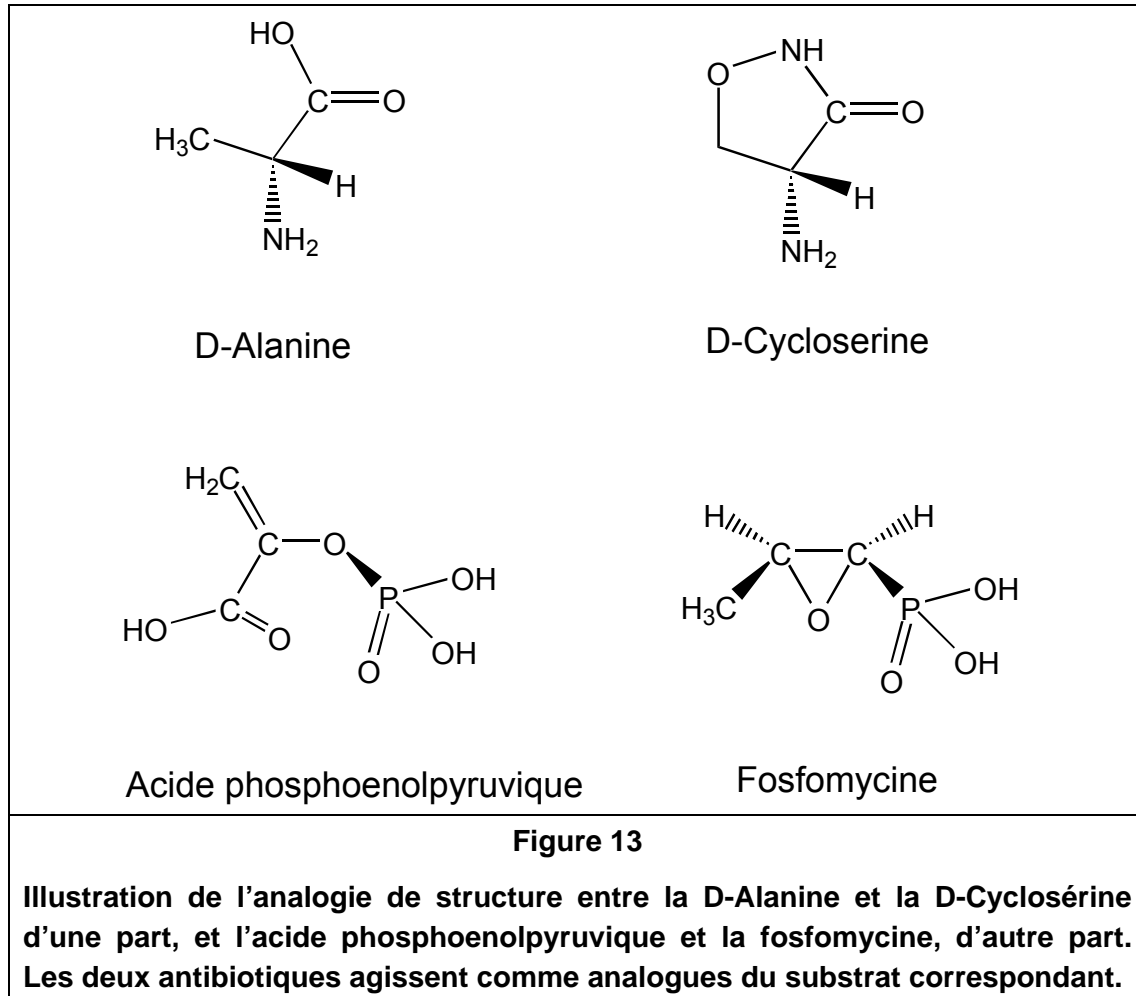
2. BACITRACINE

La bacitracine se rattache aux antibiotiques polypeptidiques. Elle inhibe la synthèse de la paroi bactérienne des Gram (+) et de quelques autres bactéries (*Neisseria*, *Haemophilus*) en empêchant la translocation du précurseur à travers la membrane (figure 3).

Susceptible de causer une néphrotoxicité, elle n'est utilisée aujourd'hui que sous forme de pommade dans les infections cutanées ou oculaires.

3. CYCLOSERINE

Cette molécule a une structure proche de la D-alanine (figure 13), ce qui lui permet d'inhiber la synthèse de la paroi en interférant dans la synthèse des séquence D-Ala-D-Ala (figure 3). On l'utilise comme tuberculostatique en association avec d'autres antibiotiques (voir chapitre consacré à ce sujet). Etant capable de se distribuer dans les tissus et fluides, y compris le liquide céphalorachidien, elle présente une toxicité non négligeable au niveau du système nerveux central.



LES MACROLIDES

Les premiers macrolides sont d'origine naturelle (érythromycine, spiramycine, trioléandomycine). Des nouveaux dérivés semi-synthétiques de l'érythromycine (roxithromycine, clarithromycine, dirithromycine, azithromycine) présentent d'importantes différences dans leurs paramètres pharmacocinétiques et une diminution nette des interactions médicamenteuses. Les kétolides présentent une activité vis-à-vis de souches résistantes aux macrolides conventionnels.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les macrolides sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone, sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé (figure 15). En raison de la présence d'une (et parfois de deux) amine(s), les macrolides sont des molécules basiques.

Les macrolides sont classés en fonction de la taille de leur macrocycle:

- 14 atomes: érythromycine, oléandomycine, troléandomycine, roxithromycine, dirithromycine, clarithromycine
- 15 atomes: azithromycine
- 16 atomes: spiramycine, miocamycine, josamycine.

La découverte des kétolides (télithromycine) provient de l'observation qu'une molécule naturelle dépourvue de cladinose, la narbomycine, conserve une activité antibiotique vis-à-vis des souches résistantes aux autres macrolides. Les kétolides se caractérisent donc par l'absence de cladinose, mais la présence d'un carbamate et d'une chaîne latérale supplémentaire (figure 15).

2. MECANISME D'ACTION

2.1. Activité intrabactérienne

Les macrolides se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens, au niveau du site P. Le site de fixation des macrolides est en fait localisé à l'entrée du tunnel emprunté par le peptide en croissance pour sortir du ribosome. Ils empêchent ainsi l'élongation de la chaîne peptidique (figure 14). La liaison des kétolides au ribosome est modifiée par l'absence de cladinose (figure 14): contrairement aux macrolides conventionnels qui ne se lient qu'à un domaine du ribosome bactérien (le domaine V), les kétolides se lient à deux domaines (les domaines II et V). Ceci leur permet de faire preuve d'une activité égale ou même souvent supérieure à l'érythromycine vis-à-vis des germes sensibles, mais surtout de conserver une certaine

affinité vis-à-vis des ribosomes méthylés au niveau du domaine V (voir paragraphe sur la résistance).

2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les macrolides exercent une activité bactériostatique, qui peut devenir bactéricide à dose suffisante. Leur efficacité est inversement proportionnelle à l'importance de l'inoculum bactérien. L'activité de la télithromycine et de l'azithromycine dépend d'avantage de la concentration au site d'infections que celle des autres macrolides, dont l'activité dépend essentiellement de la durée d'exposition.

En raison de leur site de liaison commun aux ribosomes, macrolides, lincosamides et phénicolés sont antagonistes et subissent également une résistance croisée (voir ci-dessous).

3. RESISTANCE BACTERIENNE

La résistance aux macrolides peut être classée en fonction de son support génétique et de son mécanisme.

- La résistance chromosomique est rare. Elle s'exprime par une mutation d'une protéine ribosomiale et s'accompagne d'une réduction de l'affinité du macrolide pour sa cible.
- La résistance plasmidique est plus fréquente et se transmet aussi plus facilement. Elle englobe 2 mécanismes différents:
 - Le premier, assez rare, décrit uniquement chez *Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*, implique la production d'enzymes (erythromycine esterase dont il existe au moins deux types différents) modifiant les macrolides au point de réduire fortement leur affinité pour le ribosome.
 - Le second, plus préoccupant dans les souches cliniques de Staphylocoques et de Streptocoques, conduit à une méthylation de la sous-unité 50S du ribosome qui provoque un encombrement stérique empêchant la liaison de l'antibiotique. Cette méthylation confère une résistance croisée aux macrolides, aux lincosamides et à la streptogramine B (résistance MLS_B). L'expression phénotypique de cette résistance peut elle-même être de 2 types:
 - Phénotype constitutif (la souche est d'emblée résistante aux trois classes d'antibiotiques dans leur ensemble (macrolides à 14, 15 et 16 atomes, lincosamides, streptogramines; résistance MLS_B). Les kétolides sont également moins actifs vis-à-vis des souches présentant une résistance constitutive de haut niveau (en pratique, *S. pyogenes* et MRSA [*Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline]).
 - Phénotype inductible, homogène dissocié (la souche est résistante à tous les macrolides à cycle à 14 atomes mais sensible aux macrolides à 16 atomes et aux kétolides qui n'induisent pas ou guère la production de la méthylase), ou hétérogène dissocié (la souche est résistante à l'érythromycine seule). Il

est important de noter qu'une souche de phénotype inductible mise en présence de concentrations subinhibitrices d'érythromycine peut devenir résistante à tous les antibiotiques MLS_B. Elle redevient cependant sensible aux antibiotiques non-inducteurs lors du retrait de l'érythromycine.

- La résistance par efflux est le mécanisme le plus fréquent de résistance chez *Streptococcus pyogenes* en Belgique, mais il est également présent chez *S. pneumoniae* (fréquemment au USA et au Canada, rarement en Belgique). Ce mécanisme confère la résistance aux macrolides à 14 et 15 atomes et consiste probablement dans la surexpression d'un transporteur actif dont le gène est porté par le chromosome. Chez *S. aureus*, l'efflux des macrolides à 14 et 15 atomes et des streptogramines est médié par un transporteur apporté par un plasmide. Les macrolides à 16 atomes et les lincosamides restent donc actifs sur les souches possédant un mécanisme d'efflux actif. De même, les kétolides sont moins bien reconnus par les pompes à efflux (notamment celles des streptocoques), probablement à cause de la présence du carbamate.

Note: la miocamycine (macrolides à cycle de 16 atomes) a été introduite en Belgique en 1997. Cette molécule partage essentiellement les propriétés de la josamycine (très utilisée en France) et la spiramycine, représentants typiques de cette sous-classe des macrolides (forte accumulation tissulaire [intermédiaire entre celle de l'érythromycine et de l'azithromycine], élimination relativement lente, même risques d'interactions médicamenteuses que la roxithromycine et la clarithromycine, c.à.d. nettement inférieurs à ceux de l'érythromycine mais sans doute supérieurs à ceux de l'azithromycine). L'activité de ce type de macrolides sur les souches résistantes à l'érythromycine (en principe uniquement la résistance inductible) doit cependant être encore documentée dans les conditions spécifiques d'usage proposé en Belgique. En pratique, la miocamycine, ne devrait offrir un avantage par rapport aux autres macrolides que vis-à-vis des *Streptococcus pyogenes*, dont le principal mécanisme de résistance est l'efflux actif.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les macrolides ont un spectre orienté principalement vers les Gram (+), coques (staphylocoques et streptocoques) et bacilles (corynebactéries, *Listeria*, *Clostridium*).

En raison d'une mauvaise pénétration au travers de la membrane externe, ils sont peu actifs sur les Gram (-), à quelques exceptions près:

- germes responsables d'infections intracellulaires (agents des pneumonies atypiques: *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*)
- *Neisseria gonorrhoea* et *meningitidis*
- *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* (une bactérie pathogène impliquée dans la genèse de l'ulcère gastro-duodéal).
- *Haemophilus influenzae*, responsable d'infections des voies respiratoires hautes et basses chez l'enfant (et parfois également chez l'adulte), est plus sensible à l'azithromycine qu'à l'érythromycine.

Les macrolides sont aussi actifs sur certains germes atypiques: *Rickettsia*, *Borrelia*, *Mycobacterium* (intracellulaire).

5. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale des macrolides est très différente si on considère l'érythromycine et les autres macrolides. La biodisponibilité de l'érythromycine est réduite par la dégradation du macrocycle dans le milieu acide de l'estomac (réaction de cyclisation entre la cétone en 9 et les alcools en 6 et 12; figure 10). Pour remédier à cet inconvénient, on utilise des esters d'érythromycine, plus résistants à l'acidité et susceptibles de régénérer l'antibiotique actif. La vitesse de régénération de l'antibiotique et de résorption reste cependant soumise à de grandes variations inter-individuelles.

Les nouveaux macrolides à 14 atomes et 15 atomes et les kétolides ont été conçus pour être intrinsèquement plus résistants à la dégradation en milieu acide (figure 10) et présentent donc en principe une meilleure biodisponibilité (la dirithromycine est une prodrogue qui régénère par hydrolyse non-enzymatique ($t_{1/2}$ d'environ 45 min en milieu aqueux) l'érythromycylamine qui constitue le produit actif). Les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement acido-stables.

Distribution: Les macrolides se distribuent largement dans l'organisme. Ils diffusent dans les tissus (à l'exception du LCR) et se concentrent dans les mieux vascularisés (poumons, foie, rein, os). Ils pénètrent aussi dans les cellules, et notamment les phagocytes.

L'accumulation cellulaire est importante pour la roxithromycine et la clarithromycine et spectaculaire pour l'azithromycine (dont la concentration intracellulaire peut être 40 à 100 fois supérieure à la concentration extracellulaire) et dans une large mesure pour l'érythromycylamine et la télithromycine, car toutes ces molécules sont dibasiques. Cette accumulation explique que le taux sérique de l'azithromycine demeure très bas (~ 0.5 mg/l) et se traduit par un volume de distribution exceptionnel (~ 30 l/kg), ce qui distingue clairement cet antibiotique des autres macrolides. Une partie de l'azithromycine et de l'érythromycylamine captée est retenue dans les cellules.

Leur accumulation intracellulaire fait des macrolides des médicaments de choix dans le traitement des infections à germes intracellulaires, d'autant plus que leur spectre couvre des germes impliqués dans plusieurs infections de ce type d'intérêt clinique (*Legionella*, *Chlamydia spp.*).

L'élimination des macrolides est biliaire, après métabolisation hépatique. La demi-vie de l'érythromycine est courte, celle de la télithromycine et des nouveaux macrolides et, en particulier, de l'azithromycine, est considérablement allongée en raison de leur rétention dans les tissus.

Les caractéristiques pharmacocinétiques principales des macrolides sont comparées au tableau 13.

6. EFFETS SECONDAIRES

S'ils ne présentent pas d'effets secondaires susceptibles de mettre en danger la vie du patient, les macrolides provoquent régulièrement (surtout l'érythromycine) une intolérance digestive, liée à un effet gastrocinétique (Les macrolides se lient aux récepteurs de la motiline et induisent par ce biais une hypermotilité de l'estomac et de l'intestin).

Exceptionnellement, les macrolides peuvent induire une hépatite cholestatique.

La télithromycine présente des effets secondaires rares mais sérieux, qui ont conduit à limiter ses indications aux USA : toxicité hépatique sévère (mortelle ou demandant une greffe de foie), insuffisance respiratoire chez des patients souffrant de *Myasthenia gravis*, troubles de la vision (surtout chez les femmes jeunes).

7. INDICATIONS

Premier choix

En raison de leur activité sur les germes intracellulaires, les macrolides constituent un traitement de choix des infections pulmonaires atypiques (causées par *Legionella*, *Mycoplasma* et *Chlamydia spp.*

En outre, les macrolides constituent un premier choix dans le traitement des infections suivantes:

- infections respiratoires:
 - pharyngite à Streptocoques chez les patients allergiques aux β -lactames
 - coqueluche, dyphtérie
- infections sexuellement transmissibles, et en particulier les chlamydioses.
- infections du tractus digestif, à *Helicobacter pylori* et à *Campylobacter jejuni*
- infections de la peau et des tissus mous: érysipèle, impétigo, acné sévère, furonculose

Alternative

Les macrolides constituent l'alternative de choix aux β -lactames dans le traitement des infections à Gram (+). Une prudence particulière doit cependant être exercée dans les infections respiratoires hautes en raison de l'augmentation de l'incidence de résistance des pneumocoques et également du *Streptococcus pyogenes* (Streptocoque beta-hémolytique du groupe A) premier agent responsable d'angine bactérienne. Il en est de même dans le cas des infections des tissus mous (en particulier de la peau) car une proportion importante des *S. aureus* est devenue résistante.

La télithromycine a été approuvée pour le traitement des pneumonies communautaires, des exacerbations de bronchite chronique, des sinusites aiguës et des pharyngites (dans ce dernier cas, en alternative aux β -lactames lorsque celles-ci ne sont pas appropriées) en raison de son activité satisfaisante sur les streptocoques résistants aux macrolides. Son usage prudent et rationnel dans ces indications s'impose cependant si l'on veut éviter que des résistances n'apparaissent, et surtout ne se répandent rapidement. Aux Etats-Unis, il a été récemment (février 2007) restreint aux pneumonies communautaires en raison de sa toxicité (voir paragraphe 6).

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Dans le cas de l'érythromycine, il faudra être particulièrement vigilant aux nombreuses possibilités d'interférences médicamenteuses, dues à sa capacité à se lier au cytochrome P450 (en particulier, le sous-type 3A3,4) et à inhiber ainsi la métabolisation hépatique d'autres médicaments qui voient augmenter leurs taux plasmatiques, et en particulier:

- la théophylline (antiasthmatique)
- les anticoagulants de type coumarinique
- le tolbutamide (hypoglycémiant oral)
- la carbamazépine (antiépileptique)
- la bromocriptine (agoniste dopaminergique)
- les barbituriques (hypnotiques, sédatifs, myorelaxants)
- les phénytoïnes (antiépileptiques)
- la ciclosporine (immunosuppresseur)
- l'ergotamine (antimigraineux)
- la digoxine (cardiotonique)
- la terféndine (antihistaminique; cette molécule a été retirée en partie pour cette raison en 1997).

Pour ces trois derniers cas, l'association est même dangereuse (voir à ces chapitres).

Cette importante interférence au niveau du métabolisme hépatique rend d'ailleurs l'usage de l'érythromycine délicat chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

Les interactions médicamenteuses sont plus réduites pour la clarithromycine, voire même quasi-inexistantes pour la roxithromycine, la dirithromycine, la télithromycine et l'azithromycine. (L'absence d'interférences médicamenteuses avec l'ergotamine et les digitaliques n'a cependant pas été documentée cliniquement).

9. CONTRE-INDICATIONS

Etant donné leurs effets sur la fonction hépatique et les possibilités d'hépatites, les macrolides ne peuvent être utilisés chez les insuffisants hépatiques.

L'érythromycine est contre-indiquée chez les patients recevant de l'ergotamine, de la digoxine ou de la terféndine.

10. POSOLOGIE

La posologie des macrolides en usage clinique est donnée au tableau 14. La durée de l'administration de l'azithromycine peut être limitée à 3 jours (voire même un jour en cas d'infection à *Chlamydia* en raison de sa forte rétention tissulaire).

11. PERSPECTIVES

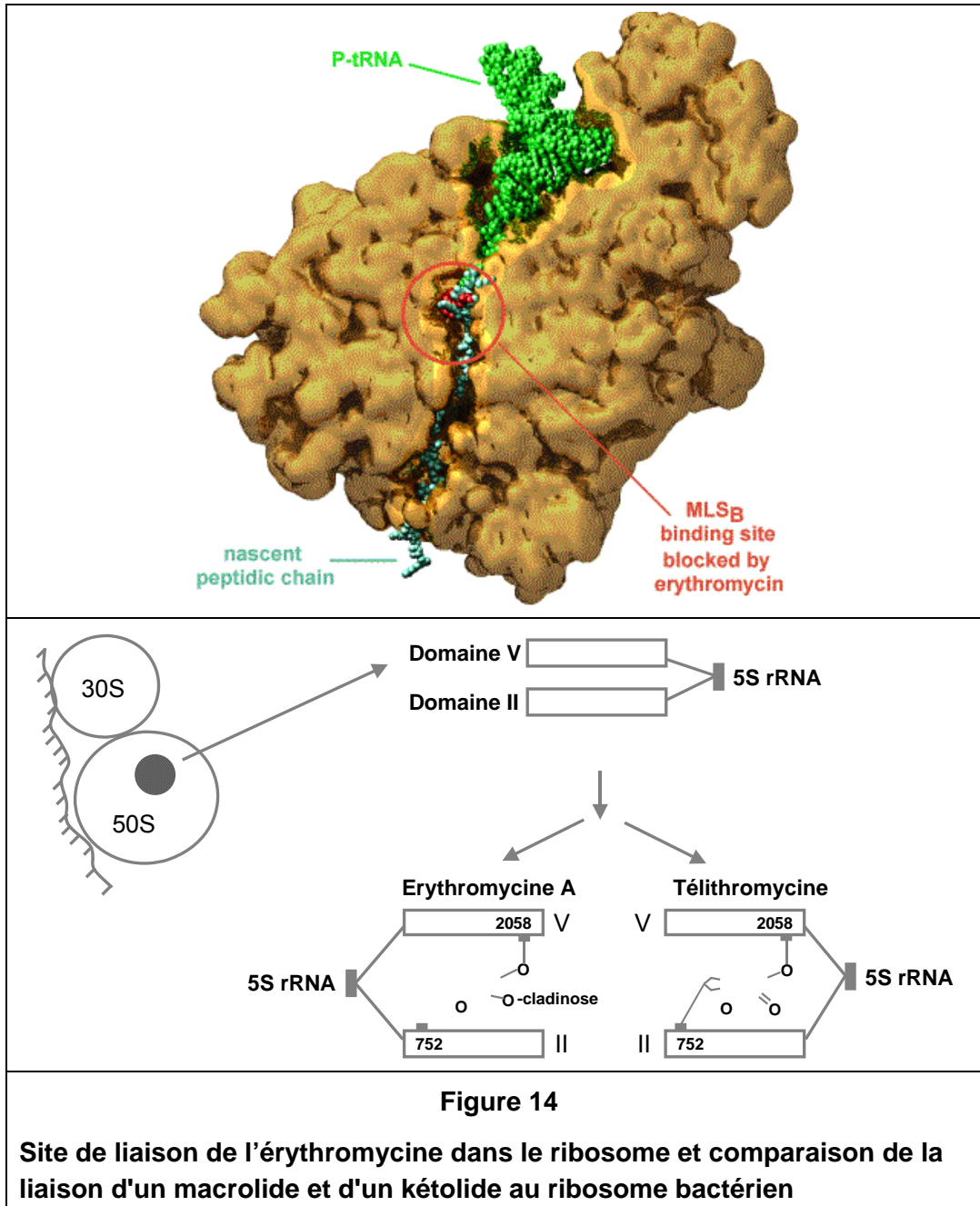
Les voies actuelles de recherche visent à améliorer l'activité antibiotique des macrolides en produisant des molécules à spectre élargi (dérivés dibasiques) ou insensibles aux mécanismes de résistance d'intérêt clinique (autres kétolides).

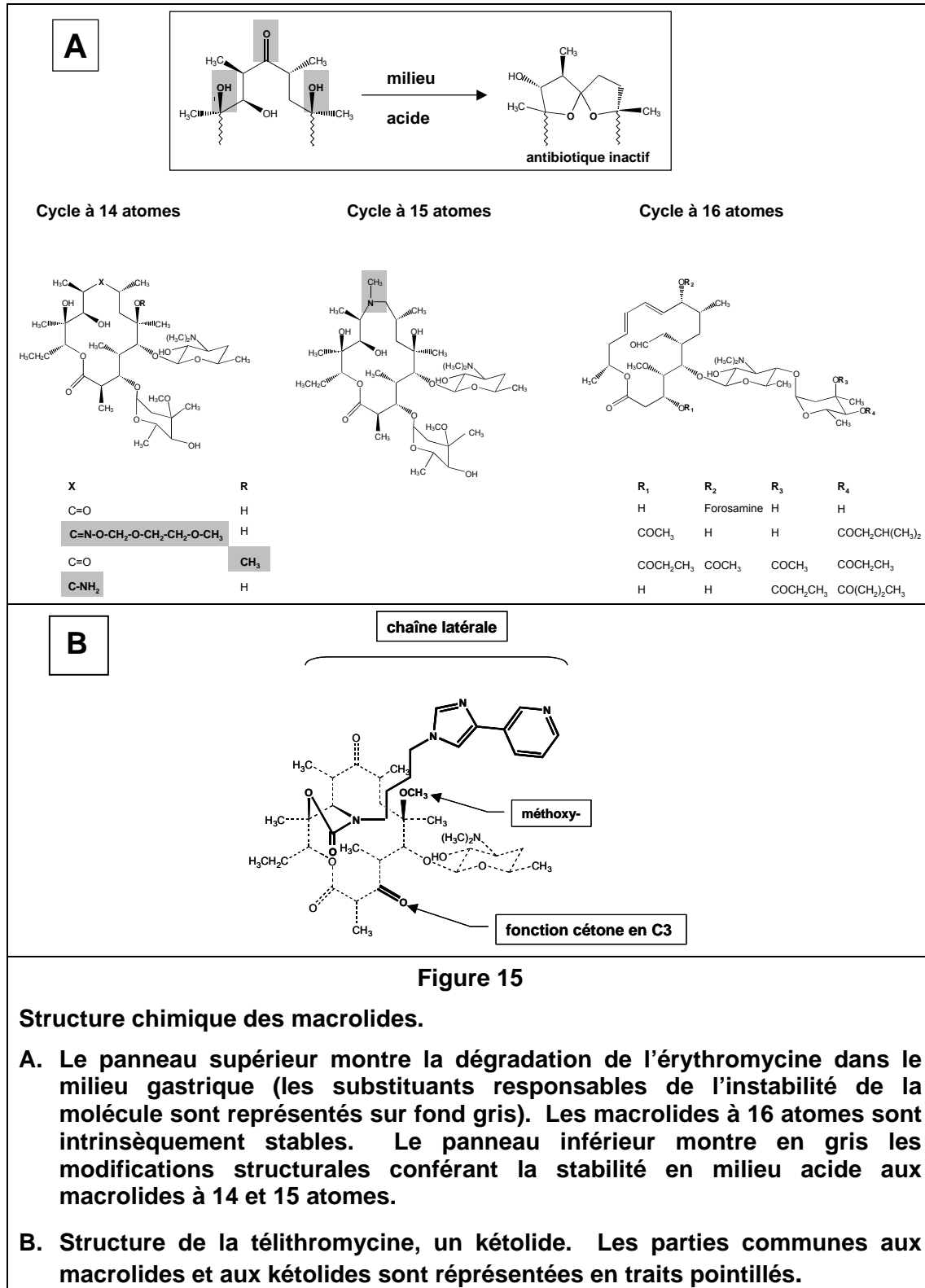
Tableau 13: Paramètres pharmacocinétiques des macrolides et des kétolides

	dose	voie	pic sérique	t _{1/2}
<u>Macrolides à 14 ou 15 atomes dans le macrocycle</u>				
Erythromycine	500 mg	po	1.5 mg/l	2 h
Roxithromycine	500 mg	po	5.4 mg/l	3.5 h
Clarithromycine	500 mg	po	2.7 mg/l	7 h
Dirithromycine	500 mg	po	0.5 mg/l	20 h (tissulaire: ≈ 50 h)
Azithromycine	500 mg	po	0.4 mg/l	14 h (tissulaire: » 36 h)
<u>Macrolides à 16 atomes dans le macrocycle</u>				
Spiramycine	2 g	po	2.8 mg/l	8 h
Josamycine	500 mg	po	0.6 à 2.4 mg/l	1.5 à 5.8 h (suivant la longueur du traitement)
Miocamycine	600 mg	po	2 à 3 mg/l	1 h
<u>Kétolides</u>				
Télithromycine	800 mg	po	2 mg/l	10 h

Tableau 14: Posologie des macrolides et des kétolides

	dose/ administration	nombre d'administrations/ jour
Erythromycine	500 mg	2 à 4
Roxithromycine	150 mg	2 (3 pendant 3 jours si infection grave)
Clarithromycine	250 mg	2
Dirithromycine	500 mg	1
Azithromycine	500 mg ou 500 mg au jour 1 puis 250 mg aux jours 2 à 5	1 pendant 3 jours
Spiramycine	500 mg	2 à 4
Miocamycine	600 mg	2 à 3
Télithromycine	800 mg	1



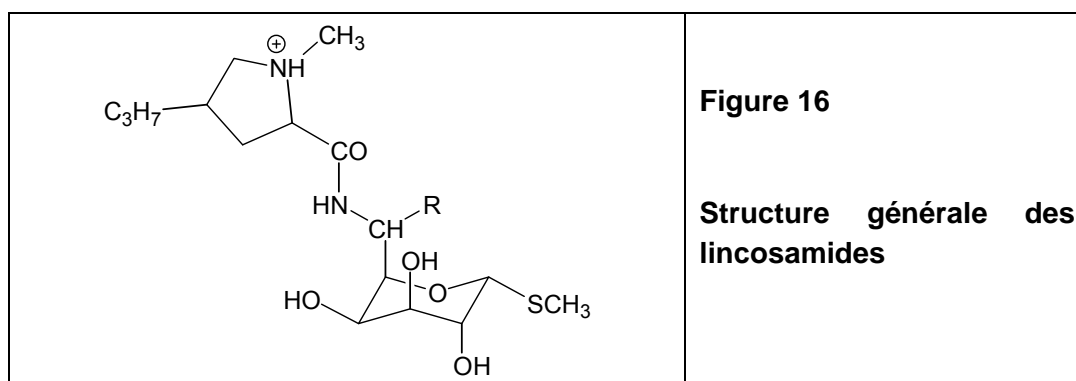


LES LINCOSAMIDES

Les lincosamides combinent une bonne action vis-à-vis des germes Gram (+) et des anaérobies.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les lincosamides, représentés à l'heure actuelle par la lincomycine et son dérivé 7-chloro-7-déoxy-, la clindamycine, sont constitués d'un acide hygrique alkylé en position 4 et substitué via une fonction amide par un groupement 6-amino-thio-octopyranoside (figure 16).



2. MECANISME D'ACTION

Les lincosamides sont des inhibiteurs de la synthèse protéique qui se lient à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens et inhibent l'étape de transpeptidation des chaînes en croissance.

2.1. Caractéristiques de l'activité antibiotique

En raison de leur site de fixation commun sur les ribosomes, les lincosamides sont des antagonistes des macrolides et des phénicolés (voir plus loin).

3. RESISTANCE BACTERIENNE

La principale résistance d'intérêt clinique est celle de type croisé avec les macrolides et streptogramines (résistance MLS_B; voir chapitre consacré aux macrolides).

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les lincosamides couvrent principalement les Gram (+) et les anaérobies. Ils se lient mal aux ribosomes des Gram (-), à l'exception des *Neisseria* et des *Haemophilus*. Ces derniers présentent toutefois une sensibilité variable.

5. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption de la lincomycine par voie orale se limite à 25 - 30% de la dose administrée. En outre, elle est réduite par la prise de nourriture. L'administration intramusculaire conduit quant à elle à une résorption complète.

La clindamycine administrée par voie orale est, pour sa part, résorbée à 90%. On l'utilisera donc plus largement pour les traitements ambulatoires. Les formes d'utilisation courante sont:

- des esters, hydrolysés dans le tube digestif, pour l'administration orale;
- le phosphate, rapidement hydrolysé dans le sang pour libérer l'antibiotique actif, par administration intraveineuse. Cette dernière voie d'administration est adoptée lorsque l'on souhaite limiter au maximum une perturbation de la flore intestinale anaérobie.

La distribution des lincosamides dans l'organisme est large, mais ils ne pénètrent pas dans le liquide céphalo-rachidien. Leur capacité à se concentrer dans les phagocytes est un paramètre intéressant dans le traitement des abcès. Il faut toutefois garder à l'esprit que leur spectre d'activité ne couvre pas les gemes intracellulaires.

Elimination: La demi-vie d'élimination des lincosamides est comprise entre 2 et 4 heures. L'excrétion se fait principalement par voie biliaire (après inactivation dans le foie), et, accessoirement par voie rénale et fécale.

6. EFFETS SECONDAIRES

La colite pseudo-membraneuse peut être traitée par le métronidazole ou la vancomycine. Les lincosamides peuvent causer une diarrhée en déséquilibrant la flore intestinale par leur activité anti-anaérobie. Ce déséquilibre peut permettre la prolifération de *Clostridium difficile* dont les toxines entraînent le développement d'une colite pseudo-membraneuse. Cet effet est également rencontré avec d'autres antibiotiques actifs contre les anaérobies (en particulier, les beta-lactames à spectre large).

7. INDICATIONS

La lincomycine peut être utilisée pour le traitement des infections à Gram (+) de l'os, de la peau et des tissus mous.

La clindamycine, plus active sur les anaérobies, est préférée pour traiter les abcès, où le potentiel d'oxydo-réduction bas est favorable à la prolifération de tels germes. Il faudra cependant lui associer un antibiotique actif sur les Gram (-) si l'on redoute la présence de ce type de germe.

La clindamycine peut aussi être utilisée comme alternative aux β -lactames chez les patients allergiques.

Il convient cependant d'être prudent dans l'usage de la clindamycine car le taux de résistance (résistance plasmidique de type MLS_B) est en nette augmentation chez les anaérobies depuis une quinzaine d'années (en particulier chez l'espèce *Bacteroides fragilis* et chez les *Clostridium*).

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La clindamycine peut augmenter le risque de blocage neuro-musculaire lorsqu'elle est injectée simultanément à un aminoglycoside, la polymyxine ou la colistine.

9. PRECAUTIONS

La dose de lincomycine administrée, mais pas celle de clindamycine, doit être réduite chez les insuffisants rénaux.

10. POSOLOGIE

La posologie des lincosamides en usage clinique est reprise au tableau 15.

tableau 15: posologie des lincosamides

	dosage unitaire		dose journalière
lincomycine	po	500 mg/caps	1,5 g/jour en 3 administrations
	im/iv	300 mg/ml	1,2 à 1,8 g/jour en 2 ou 3 prises
clindamycine	po	150-130 mg/caps	0,6 à 1,2 g/jour en 3 ou 4 prises
	im/iv	150/mg/ml	0,6 à 2,7* g/jour en 3 ou 4 prises

* en cas d'infection sévère

LES SYNERGISTINES (STREPTOGRAMINES)

Les synergistines sont des antibiotiques bien actifs (notamment sur les staphylocoques) et très bien tolérés. Ces avantages se sont heurtés longtemps au manque d'une forme galénique assurant une concentration plasmatique adéquate.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les synergistines sont des antibiotiques apparentés aux macrolides, qui présentent la particularité d'être formés d'une paire de constituants synergiques. Les constituants du groupe I sont des depsipeptides, tandis que ceux du groupe II sont des lactones macrocycliques.

2. MECANISME D'ACTION

Les synergistines agissent sur la sous-unité 50S 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'ARN_{tr} dans les ribosomes et, d'autre part, elles empêchent la translation de l'ARN_m.

2.1. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les composants I et II montrent une synergie marquée: lorsqu'on les associe, on obtient une activité antibiotique plusieurs fois supérieure à celle des composants isolés (ceci pourrait être dû au fait que la liaison du premier constituant au ribosome entraîne une modification de conformation favorisant la liaison du second constituant). *In vitro*, une activité optimale est observée pour 30% de I et 70% de II, mais, *in vivo*, ces proportions s'inversent en raison de la pharmacocinétique défavorable de II.

En outre, les synergistines présentent une synergie avec les aminoglycosides et la rifampicine.

Les synergistines peuvent être à l'origine d'un phénomène de bactériopause: *in vitro*, les bactéries ne recommencent à croître qu'après plusieurs heures lorsqu'on les place dans un milieu dépourvu d'antibiotique, probablement à cause de la liaison persistante du médicament (surtout du composant II) à sa cible.

les synergistines sont des antibiotiques bactéricides.

3. RESISTANCE BACTERIENNE

Les bacilles Gram (-) présentent une résistance constitutive aux synergistines, auxquelles ils sont imperméables.

Il existe par ailleurs une résistance plasmidique croisée avec les macrolides et les lincosamides (résistance MLS_B; voir chapitre consacré aux macrolides).

On a aussi décrit des plasmides de résistance, portant les gènes d'enzymes inactivant les deux composants des synergistines, ainsi que des gènes de résistance aux macrolides et aux aminoglycosides. Ces plasmides sont peu répandus actuellement. Enfin, d'autres plasmides de résistance aux synergistines seules ont aussi été trouvés dans des souches de streptocoques ou de staphylocoques.

4. SPECTRE D'ACTION

Les synergistines ont le même spectre. Il recouvre:

- les Gram (+): staphylocoques, streptocoques, pneumocoques, corynebactéries, *Listeria*
- des Gram (-): méningocoques, gonocoques, *Legionella*, *Chlamydia*, *Haemophilus*
- les mycoplasmes
- les anaérobies

5. PHARMACOCINETIQUE

Absorption: les synergistines sont mal résorbées par voie orale (15 à 20% de la dose), on les utilise par voie IV.

Distribution: les synergistines diffusent dans les tissus et s'accumulent préférentiellement dans le foie et la peau. Elles ne pénètrent toutefois pas dans le liquide céphalo-rachidien.

Elimination: les synergistines subissent un métabolisme hépatique et sont excrétées essentiellement par voie biliaire.

6. EFFETS SECONDAIRES

Les synergistines sont très bien tolérées. Elles causent rarement des troubles digestifs mineurs.

7. INDICATIONS

Les synergistines sont un traitement de choix des staphylococcies, et trouvent aujourd'hui une application utile dans le cas de *Staphylococcus aureus* méthicilline résistant. Une utilisation dans le cas des entérocoques multirésistants (y compris aux glycopeptides) est également développée.

Elles constituent aussi une bonne alternative aux macrolides dans le traitement des infections à streptocoques.

Enfin, elles peuvent utilement remplacer les lincosamides dans la prophylaxie ou le traitement des infections à germes anaérobies.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les seules interactions connues relèvent des synergies exposées au paragraphe 2 de ce chapitre.

9. POSOLOGIE

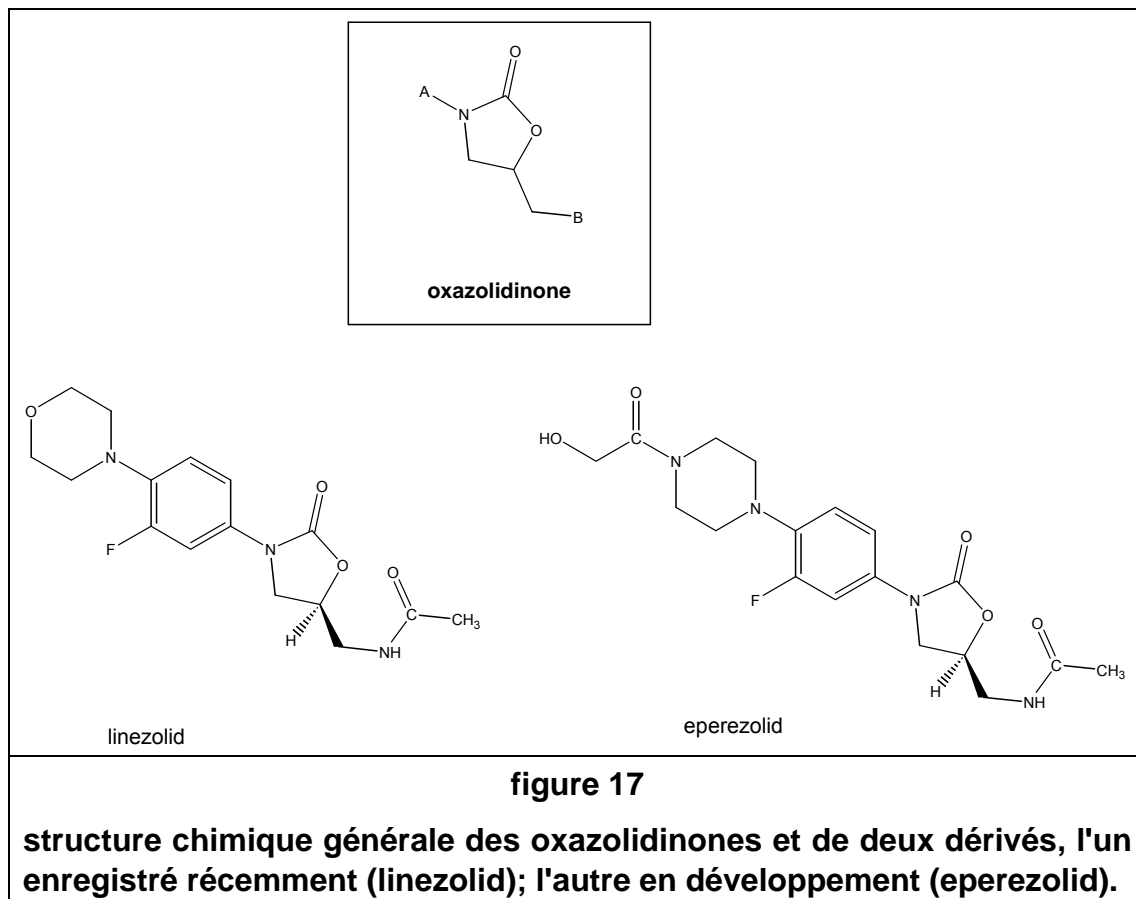
Le seul représentant de cette famille actuellement commercialisé est le synergid; il n'est pas encore disponible en Europe. On l'utilise à la dose de 7.5 mg/kg 2 ou 3 fois/jour

LES OXAZOLIDINONES

Les oxazolidinones sont une classe d'antibiotiques synthétiques, actuellement commercialisés dans certains pays mais pas encore en Belgique.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les oxazolidinones sont substitués sur leur noyau (oxazolidinone) central par un groupement basique cyclique d'une part, et un acetamidomethyl de configuration S d'autre part. L'addition d'un fluor sur le noyau de base augmente l'activité (figure 17).



2. MODE D'ACTION

2.1. Activité antibactérienne

Les oxazolidinones agissent en inhibant une étape précoce de la synthèse des protéines. Ils se lient à la sous-unité 50S des ribosomes (probablement au même site que les phénicolés et les lincosamides). Leur action est cependant plus précoce: ils empêchent l'approche de la sous-unité 30S et la formation du ribosome 70S (figure 18).

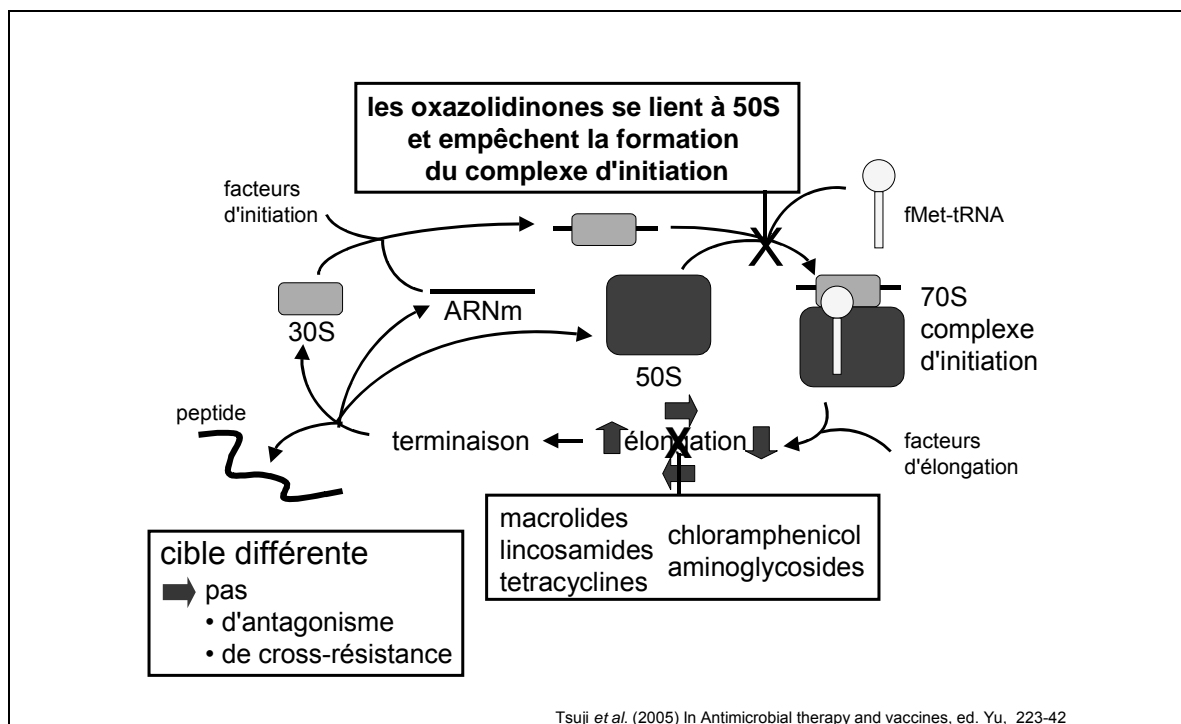


Figure 18

Mode d'action des oxazolidinones. Ces antibiotiques agissent sur une étape précoce de la synthèse des protéines, en inhibant la formation du complexe d'initiation (ribosome-ARNm- tMet-tARN. Il n'y a donc en principe pas d'antagonisme ou de résistance croisée avec les autres antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique qui agissent en aval.

2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique

L'action antibiotique des oxazolidinones est essentiellement statique. Il existe une compétition pour les sites de liaison à la sous-unité 50S des ribosomes avec les phénicolés et les lincosamides.

3. RESISTANCE BACTERIENNE

Etant donné que l'introduction de ces antibiotiques en pratique clinique est très récente, il n'y a pas encore de données précises concernant la résistance. Cependant, des mutants résistants ont déjà pu être isolés au laboratoire. Ils présentent une altération de l'ARN ribosomal 23S. Il n'y a pas encore de données concernant des résistances croisées éventuelles avec les autres inhibiteurs de la synthèse protéique. Par ailleurs, quelques très rares cas d'échec clinique ont déjà été rapportés dans le cadre d'infections compliquées (endocardite, infections de cathéter ou de prothèse vasculaire traitées avec du linezolid pendant des périodes prolongées).

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les oxazolidinones sont actifs exclusivement contre les bactéries à Gram (+) et les mycobactéries. Les bactéries à Gram-négatif sont intrinsèquement résistantes (elles présentent un mécanisme d'efflux actif constitutif pour ces antibiotiques).

5. PHARMACOCINETIQUE

Absorption: elle est rapide par voie orale. La biodisponibilité est excellente.

Distribution: les oxazolidinones se distribuent dans l'ensemble des tissus bien perfusés ($V_d \sim 0.7 \text{ L / kg}$). La liaison aux protéines est d'environ 30 %.

L'élimination est relativement rapide ($t_{1/2} = 5 \text{ heures}$). 30 % de la dose se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. La métabolisation s'opère par oxydation.

6. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires se manifestent principalement par des maux de tête et des troubles digestifs (diarrhée). On rapporte également une folliculite et une décoloration de la langue. Comme beaucoup d'antibiotiques, les oxazolidinones peuvent favoriser l'apparition d'une colite pseudomembraneuse.

Un effet secondaire préoccupant est une toxicité médullaire : thrombocytopénie (se manifestant à partir de 15 jours de traitement) et neutropénie (se manifestant après 28 jours de traitement). On veillera donc à limiter la durée du traitement et à suivre la formule sanguine.

7. INDICATIONS

Les oxazolidinones devraient être réservés au traitement des infections à Gram (+) résistantes à d'autres antibiotiques (Entérocoques résistants aux glycopeptides, MRSA.). Ils sont donc proposés:

- dans le traitement des pneumonies sévères
 - communautaires, causées par *S. pneumoniae* résistant aux β -lactames et par souches multi-résistantes (macrolides, tétracyclines, cotrimoxazole; alternative éventuelle dans cette indication aux nouvelles fluoroquinolones et aux kétolides ?)
 - nosocomiales, causées par MRSA
- dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous compliquées.

Etant donné que leur spectre d'action est strictement limité aux Gram-positif, il faut les associer à un antibiotique actif sur les bactéries à Gram-négatif en cas de suspicion de co-infection.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les oxazolidinones sont des inhibiteurs réversibles de la monoamino-oxidase et peuvent donc augmenter les effets des agents sérotoninergiques ou adrénérgiques (syndrome sérotoninergique se caractérisant par une hypertension et une tachycardie). La prudence s'impose chez les patients recevant des agents agonsites dopaminérgiques, sérotoninergiques ou adrénérgiques.

De la même manière, il faut éviter la consommation importante d'aliments riches en tyramine (fromages vieux, viandes fumées, bière).

9. POSOLOGIE

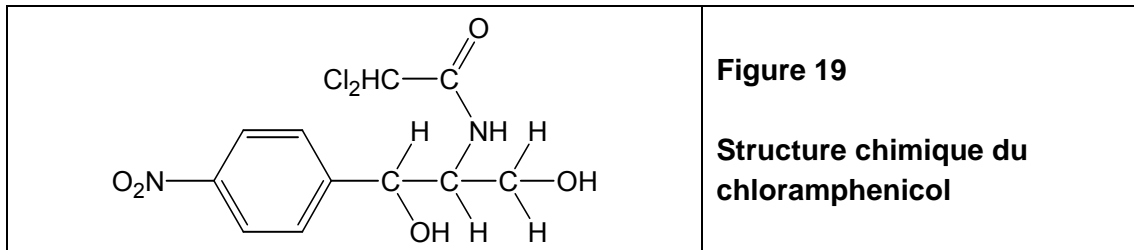
Le linezolid est utilisé à la dose de 600 mg 2X / jour.

LES PHENICOLES

Les phénicolés sont des antibiotiques potentiellement utiles en raison de leur large spectre et de leur bonne pénétration dans le système nerveux central, mais dont l'usage est actuellement limité par leur toxicité médullaire.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les phénicolés sont des dérivés de l'acide dichloroacétique, porteurs aussi d'un phényle substitué. Le groupement dichloroacétamide est certainement important pour l'activité antibiotique. A l'heure actuelle, deux molécules sont en usage clinique: le chloramphénicol (figure 19), réservé à l'usage topique en raison de sa toxicité, et le thiamphénicol.



2. MODE D'ACTION

2.1. Activité antibactérienne

Comme les macrolides et les lincosamides, les phénicolés se fixent à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens. Ils inhibent la synthèse des protéines en empêchant la liaison du complexe acide aminé - ARN_t à son site de fixation, et donc la réaction de transpeptidation.

L'action du chloramphénicol n'est pas tout à fait spécifique, dans la mesure où elle peut également s'exercer dans les cellules de mammifères, et plus spécialement, les cellules souches des cellules sanguines.

2.2. Caractéristiques de l'activité antibiotique

L'action antibiotique des phénicolés est uniquement statique. Par ailleurs, il existe une compétition pour les sites de liaison à la sous-unité 50S des ribosomes entre phénicolés, macrolides et lincosamides, rendant inutile l'association de ces antibiotiques.

3. RESISTANCE BACTERIENNE

La résistance au chloramphénicol est médiée par des plasmides, qui codent souvent aussi des gènes de résistance à d'autres classes d'antibiotiques. Dans le cas présent, la résistance est due à l'inactivation enzymatique du chloramphénicol par une acétyl-transférase. Le chloramphénicol est également substrat de très nombreuses pompes à efflux, surtout chez les bactéries à Gram-négatif.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Chloramphénicol et thiamphénicol présentent un spectre similaire; le chloramphénicol se caractérise toutefois par des CMI légèrement inférieures. Ce spectre couvre:

- les coques à Gram (+) ou (-),
- les bacilles à Gram (+),
- certains bacilles à Gram (-) dont les entérobactéries,
- les anaérobies,
- les spirochètes,
- certains germes particuliers comme les *Rickettsia*, *Chlamydia* et *Mycoplasma*.

Compte tenu de l'absence d'utilisation de ces antibiotiques, la sensibilité des germes responsables d'infections et isolés en laboratoire n'est généralement pas évaluée. De nombreuses trous existent cependant dans le spectre d'activité décrit ci-dessus, à cause de la présence de résistances plasmidiques fréquentes tant chez les Gram (+) que chez les Gram (-).

5. PHARMACOCINETIQUE

Absorption: Les phénicolés sont généralement administrés sous forme de prodrogues esters (palmitate par voie orale ou succinate par voie intraveineuse pour le chloramphénicol; chlorure de glycinate par voie intraveineuse pour le thiamphénicol). La prodrogue inactive régénère la molécule libre, hydrophobe et donc diffusible dans les tissus, grâce à l'action d'estérases (lipases pancréatiques par voie orale; estérases hépatiques, pulmonaires, rénales par voie intraveineuse).

Distribution: Les phénicolés diffusent dans les tissus grâce à leur lipophilie, y compris dans le liquide céphalo-rachidien.

L'élimination est rapide ($t_{1/2} = 2 - 4$ heures) et se fait par voie rénale. Dans le cas du chloramphénicol, elle est précédée par une étape de glucuroconjugaison dans le foie.

6. EFFETS SECONDAIRES

La toxicité de ces antibiotiques, et surtout du chloramphénicol, est liée à leur mauvaise sélectivité d'action: ils sont capables aussi d'inhiber la synthèse protéique des mitochondries des cellules à renouvellement rapide. En pratique, il s'agit des cellules souches des globules rouges et blancs.

Le chloramphénicol peut induire une myélosuppression réversible qui ne touche généralement qu'une seule lignée cellulaire. Elle est favorisée par un dosage élevé (> 3 - 4 grammes / jour) et un traitement long (dose totale > 26 grammes). Elle peut être détectée à temps par un suivi régulier de la formule sanguine.

Le chloramphénicol peut aussi être responsable d'une anémie aplastique irréversible. Celle-ci est due à la métabolisation particulière du noyau nitrobenzène chez certains patients prédisposés génétiquement. Contrairement à la toxicité réversible, celle-ci est indépendante de la dose ou de la durée du traitement et peut se manifester longtemps après l'arrêt de la thérapie.

Enfin, le chloramphénicol peut causer une anémie hémolytique chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.

7. INDICATIONS

Malgré leur large spectre d'action, l'usage clinique de ces antibiotiques est aujourd'hui exceptionnel dans les pays industrialisés en raison de leur toxicité (par contre il sont fréquemment utilisés dans les pays en voie de développement, notamment pour le traitement des méningites bactériennes à cause du faible coût !!). On les réservera dans ces pays au traitement d'infections graves, à savoir:

- méningites, abcès cérébraux (usage exceptionnel, lorsque d'autres antibiotiques actifs pénétrant dans le liquide céphalo-rachidien ne peuvent être utilisés).
- abcès cérébral
- fièvre typhoïde (*Salmonella thyphi*) non sensible à d'autres antibiotiques

On l'utilise encore en applications topiques (auriculaires ou oculaires), pour lesquelles le risque de toxicité n'est cependant pas nul.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Par son effet inhibiteur sur les enzymes hépatiques, le chloramphénicol peut augmenter la demi-vie de médicaments métabolisés par le foie, tels que le tolbutamide (hypoglycémiant oral), la phénytoïne (antiépileptique) ou les coumariniques (anticoagulants oraux).

Inversément, les inducteurs du métabolisme hépatique (barbituriques, phénytoïnes) augmentent le métabolisme du chloramphénicol et réduisent donc sa demi-vie.

9. CONTRE-INDICATIONS

Les phénicolés sont contre-indiqués chez tout patient présentant des antécédants d'insuffisance médullaire, chez les enfants et les femmes enceintes. (chez les prématurés et le jeune enfant, des taux sériques excessifs peuvent entraîner des effets secondaires graves ("gray baby syndrome")).

10. POSOLOGIE

En Belgique, le chloramphénicol est réservé à l'usage topique. Sa posologie par voie orale est toutefois indiquée à titre illustratif au tableau 16, dans la mesure où cet antibiotique peut présenter une utilité réelle en cas d'infection entériques en l'absence d'alternative médicamenteuse valable (tiers-monde, par exemple).

tableau 16: posologie des phénicolés

	dose
chloramphénicol	3 – 4 g répartis en 4 prises
thiamphénicol	1.5 g répartis en 3 prises

LES TETRACYCLINES et GLYCYLCYCLINES

Les tétracyclines sont des antibiotiques isolés pour la plupart de souches de *Streptomyces*, mais souvent produits aujourd'hui par hémisynthèse.

Antibiotiques bactériostatiques à très large spectre, elles voient leur usage limité aujourd'hui par l'émergence de résistances.

Une nouvelle sous-famille, les glycylicyclines, possède un large spectre d'action et reste active sur les souches résistantes aux tétracyclines. De manière à éviter un usage trop large pour ces nouvelles molécules, des indications spécifiques ont été retenues à l'heure actuelle.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les tétracyclines doivent leur nom à leur structure tétracyclique commune (noyau naphtacène-carboxamide), sur laquelle viennent se greffer des substituants en position 5, 6, 7 (figure 19). Les tétracyclines possèdent un caractère amphipathique par la présence de cycles lipophiles d'une part et de substituants hydrophiles d'autre part. La balance hydrophile/hydrophobe propre à chaque molécule va régir sa pharmacocinétique et surtout, sa distribution tissulaire. Sur base de leur demi-vie, on distinguera les tétracyclines

- de première génération: chlortétracycline, oxytétracycline, tétracycline, déméclocycline
- de deuxième génération: doxycycline, minocycline.

Les glycylicyclines sont des dérivés semi-synthétiques des tétracyclines. La tigécycline, premier dérivé disponible, est le dérivé 9-tert-butyl-glycyamido- de la minocycline.

Figure 19 : structure chimique des tétracyclines et de la tigécycline (glycylicycline)				
drug	-R ₄	-R ₃	-R ₂	-R ₁
tetracycline	-H	-OH	-H	-H
doxycycline	-H	-CH ₃	-H	-OH
minocycline	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃
tigécycline		-H	-N(CH ₃) ₂	-CH ₃

2. MODE D'ACTION

2.1. Pénétration dans la bactérie

Les tétracyclines et glycylicyclines pénètrent dans la bactérie au moyen d'un transporteur actif, situé sur la membrane cytoplasmique. Celui-ci, présent uniquement chez les procaryotes, garantit l'accumulation préférentielle du médicament dans ces cellules, et donc, sa spécificité d'action (figure 20).

2.2. Activité intrabactérienne

Les tétracyclines et glycylicyclines, concentrées dans le cytoplasme bactérien, se lient à la sous-unité 30S des ribosomes et inhibent l'étape de traduction de la synthèse protéique en s'opposant à la liaison du complexe acide aminé - ARN_t au complexe ribosome - ARN_m (figure 20).

2.3. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les tétracyclines et les glycylicyclines sont exclusivement bactériostatiques, ce qui implique que l'éradication de la bactérie, en cas de monothérapie, dépendra des défenses immunitaires de l'hôte.

3. RESISTANCE BACTERIENNE

La résistance aux **tétracyclines** provient essentiellement d'un défaut de concentration intracellulaire. Celui-ci peut trouver son origine dans deux mécanismes distincts:

Le premier implique une diminution de l'activité du transporteur membranaire aux tétracyclines.

Le second, qui est certainement le plus courant, consiste dans l'excrétion de l'antibiotique par des pompes (figure 20). Ce mécanisme est extrêmement préoccupant dans la mesure où, décrit jusqu'il y a peu uniquement vis-à-vis des tétracyclines, il commence à se répandre pour d'autres classes d'antibiotiques (fluoroquinolones, β-lactames), conduisant à l'émergence de souches multirésistantes. A l'heure actuelle, cet effet est surtout documenté en laboratoire et son incidence du point de vue clinique est mal connue. Il demande une attention d'autant plus particulière qu'il est médié par des plasmides lui assurant une propagation rapide.

Un autre mécanisme consiste dans la protection de la cible ribosomiale. Il est médié par la production de protéines cytoplasmiques auxquelles se lient les tétracyclines, prévenant ainsi leur interaction avec leur cible au niveau du ribosome.

La tigécycline possède un site d'interaction supplémentaire au niveau de la sous-unité ribosomiale, ce qui augmente son affinité pour sa cible. Elle reste ainsi active

sur les souches résistantes aux tétracyclines par un mécanisme de protection ribosomiale. Par ailleurs, elle n'est pas reconnue par la plupart des pompes à efflux à spectre étroit reconnaissant les tétracyclines (pompes Tet); elle reste cependant sensible à l'efflux par les pompes à large spectre telles que celles que l'on trouve chez *Pseudomonas aeruginosa* (MexXY-OprM) ou *Proteus* spp (AcrAB-ToIC).

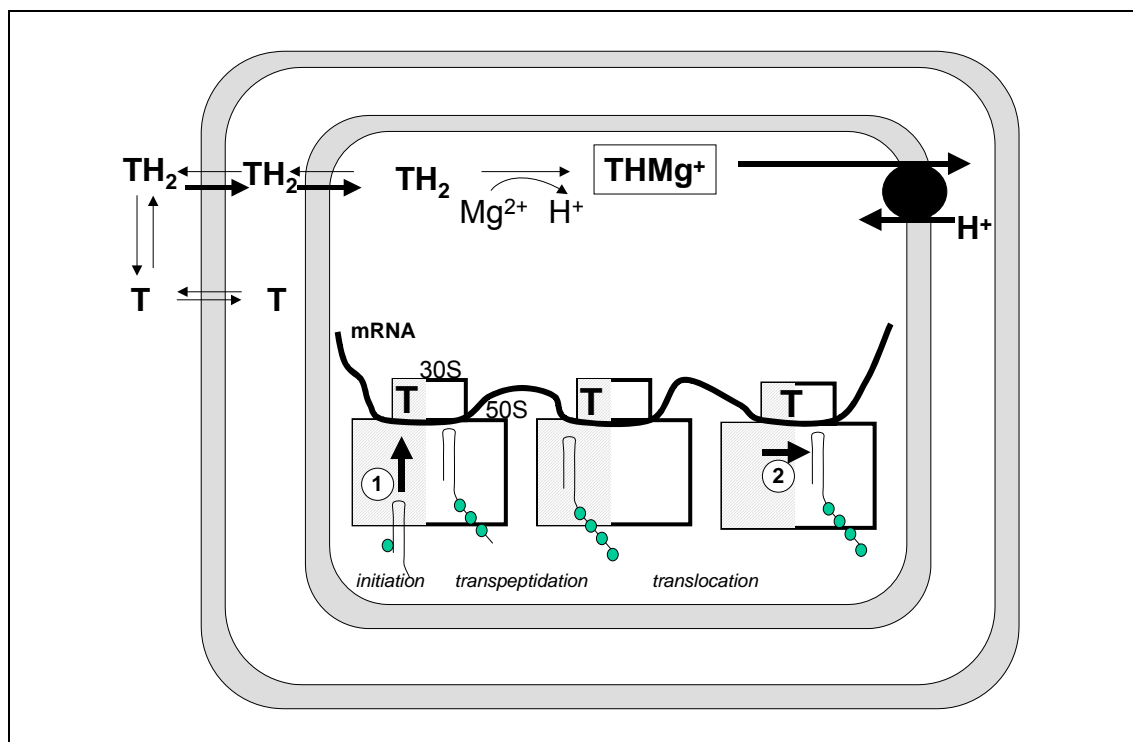


Figure 20

Accumulation, activité antibiotique et efflux des tétracyclines.

Les tétracyclines diffusent librement à travers la membrane extracellulaire des Gram(-). Leur pénétration dans la bactérie est un processus énergie-dépendant, fonction du gradient de pH et de Mg^{2+} entre le milieu extracellulaire des Gram (+) ou l'espace périplasmique des Gram (-) et le milieu intracellulaire.

Seule la forme protonée est hautement diffusible, de telle sorte que l'accumulation est favorisée par une baisse du pH extracellulaire. Une fois dans le cytosol, la molécule de tétracycline forme un complexe non-diffusible avec le Mg^{2+} . Ce type de complexe avec un cation bivalent est aussi le substrat des pompes à efflux présentes dans la membrane des bactéries résistantes. Ces pompes (cercle noir sur la figure) agissent par échange contre un proton.

L'action antibactérienne des tétracyclines (T dans la figure) est due à leur liaison à la sous-unité 30S du ribosome. Dans l'état précédent la translocation, les tétracyclines inhibent la liaison des aminoacyl-tRNA (1) au site A (partie hachurée du ribosome). Après la translocation, les tétracyclines font protrusion dans le site P (partie blanche du ribosome) et inhibent la liaison de peptidyl-tRNA (2).

(à partir de données de Geienmüller & Nierhaus, Eur. J. Biochem. 1986 161: 723-726 et de Yamagushi et al., J. Biol. Chem, 1990 265: 4809-4813)

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Comme nous l'avons souligné plus haut, l'action inhibitrice des tétracyclines sur la synthèse protéique n'est limitée que par sa capacité à rejoindre sa cible. Etant donné la large distribution de transporteurs dans le monde bactérien, ou même parasitaire, ces antibiotiques présentent un spectre en principe extrêmement étendu. Les tétracyclines sont donc actives vis-à-vis des coques et bacilles à Gram (+), des coques et bacilles à Gram (-), y compris des germes intracellulaires, ainsi que des anaérobies.

Ce spectre large, combiné à leur bonne biodisponibilité par voie orale, a favorisé l'usage inconsidéré de ces antibiotiques, conduisant irrémédiablement à la sélection de souches résistantes.

La tigécycline présente elle aussi un spectre très large, couvrant Gram (+), Gram (-) à l'exception des espèces possédant un mécanisme d'efflux constitutif (*Pseudomonas*, *Proteus*), les anaérobies et des germes atypiques. Un usage prudent s'impose donc pour éviter de sélectionner rapidement des souches résistantes.

5. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption des tétracyclines est bonne par voie orale en raison de la lipophilie suffisante de ces molécules (Elle est même complète pour les dérivés de deuxième génération [doxycycline]). Elle est toutefois réduite en cas de présence de cations bivalents ou de fer dans l'alimentation ou dans les préparations médicamenteuses (voir interactions médicamenteuses). Les voies intra-veineuse et intra-musculaire utilisant des sels hydrosolubles sont délicates à mettre en oeuvre en raison du risque de thrombophlébite d'une part et de douleur d'autre part. La tigécycline n'est disponible actuellement que sous forme injectable, ce qui contribue à limiter son usage au milieu hospitalier.

Distribution: En raison de leur balance hydrophile/hydrophobe adéquate, les tétracyclines se distribuent largement dans les liquides et tissus de l'organisme, et pénètrent aisément dans les cellules où leur accumulation est cependant modérée. Cependant, le tissu adipeux, le cerveau et la prostate sont peu perméables aux tétracyclines, sauf aux plus dérivés les plus lipophiles (doxycycline et minocycline).

La tigécycline présente un volume de distribution plus grand que les tétracyclines.

Les tétracyclines présentent une affinité particulière pour les os et les dents (voir effets secondaires). La liaison aux protéines est comprise entre 50 et 90%, selon la molécule.

L'élimination des tétracyclines implique une métabolisation partielle par le foie, pour la chlortétracycline et la minocycline et, dans une moindre mesure, pour la doxycycline. La métabolisation de la tigécycline est faible. L'excrétion se fait

principalement par voie rénale et est inversement proportionnelle à la liaison aux protéines.

La demi-vie de 15 à 20h pour la doxycycline, la minocycline et la tigécycline permettent l'administration uniguotidienne.

Les paramètres pharmacocinétiques principaux des tétracyclines sont repris au tableau 17.

6. EFFETS SECONDAIRES

Les tétracyclines et la tigécycline sont généralement bien tolérées mais elles peuvent induire des effets secondaires non négligeables.

- au niveau de la peau, elles exercent une action photosensibilisante, qui peut rendre leur usage délicat en cas d'exposition au soleil.
- au niveau des dents, leur liaison irréversible entraîne une coloration gris-jaunâtre persistante.
- au niveau digestif, les tétracyclines données par voie orale peuvent occasionnellement induire une ulcération, essentiellement de l'oesophage. Comme tous les antibiotiques à large spectre, elles peuvent causer des diarrhées ou permettre le développement de candidoses en modifiant la flore commensale.
- assez rarement (et surtout pour les molécules de première génération), les tétracyclines peuvent aussi induire des désordres hépatiques (dégénérescence graisseuse) et rénaux (augmentation de l'urémie).

Enfin, l'administration intra-veineuse peut être responsable d'une thrombophlébite au site d'injection.

La doxycycline présente dans l'ensemble un moindre risque d'oesophagite, de thrombophlébite et d'insuffisance rénale que la tétracycline.

7. INDICATIONS

Compte-tenu des remarques développées au paragraphe 4, il convient de réserver **les tétracyclines** au contrôle des infections à *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Brucella*, les infections cutanées à *Propionibacterium* et *Borrelia*, ou comme alternative aux infections à *Neisseria*, au traitement des pneumonies atypiques, de la syphilis et des amibiases.

La **tigécycline** est enregistrée actuellement pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous et des infections abdominales, qui peuvent être des infections polymicrobiennes pour lesquelles un antibiotique à spectre large offre un intérêt évident.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La résorption orale des tétracyclines est réduite par formation de chélate en présence de cations bi- ou trivalents. Il faudra donc éviter la coadministration d'antiacides à base de sels de Al^{3+} ou de Mg^{2+} , des sels de $Fe^{2+/3+}$, ou d'autres médicaments ou d'aliments riches en Ca^{2+} ou de Mg^{2+} .

Le catabolisme des tétracyclines est accéléré (et leur demi-vie est donc réduite) par des inducteurs de métabolisme hépatique, tels que la carbamazépine, les phénoïnes et les barbituriques.

La combinaison d'une tétracycline avec le méthoxyfurane (anesthésique) peut être néphrotoxique.

9. CONTRE-INDICATIONS

En raison de leur fixation irréversible aux dents et aux os, les tétracyclines et glycylicyclines ne seront administrées ni aux enfants de moins de 7 ans, ni aux femmes enceintes. La prudence s'impose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique et chez les patients dont les activités impliquent une exposition intense à la lumière.

10. POSOLOGIE

La posologie des tétracyclines en usage clinique actuel est reprise au tableau 17.

Tableau 17: paramètres pharmacocinétiques et posologie des tétracyclines et glycylicyclines en usage clinique actuel

	dose po	pic sérique (mg/l)	absorption (% de la dose)	liaison prot. (%)	$t_{1/2}$ (h)
oxytétracycline	250–500 mg 4x/jour	0.9	58	35	10
tétracycline	250–500 mg 4x/jour	2.2	77	65	6-8
minocycline	100-200 mg 1x/jour	2.5	95	76	15
doxycycline	100-200 mg 1x/jour	2.5	93	93	15-20
tigécycline	100 mg 1x/jour (IV)	1-1.5	--	70-90	27

LES AMINOGLYCOSIDES

Les premiers aminoglycosides découverts ont été des molécules naturelles produites par des souches de *Streptomyces* (streptomycine, néomycine, kanamycine, tobramycine) ou d'*Actinomyces* (gentamicine, sisomicine)¹. A partir de ces dérivés naturels, des produits semi-synthétiques (amikacine, isépamicine, nétilmicine) ont été conçus dans le but d'obtenir des molécules insensibles à l'inactivation par les bactéries devenues résistantes aux aminoglycosides naturels. Ces composés se sont aussi avérés moins toxiques que les composés parents.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les aminoglycosides sont des molécules polaires et polycationiques. Leur structure de base commune comporte un aminocyclitol, auquel se lient par des ponts glycosidiques 2 (ou exceptionnellement 3) oses. Ces cycles peuvent porter des substituants dont les plus critiques sont les groupes hydroxyles et les groupes basiques.

Les aminoglycosides naturels peuvent être classés d'une part en fonction de la nature de leur aminocyclitol, et d'autre part des sucres qui le substituent (les dérivés semi-synthétiques pour chaque groupe sont indiqués en italique; figure 21).

- Cyclitol = streptidine:
 - streptomycine
- Cyclitol = déoxystreptamine:
 - Sucres liés en positions 4 et 6:
 - kanamycines A et B, *amikacine* (dérivé de la kanamycine A), tobramycine, dibékacine
 - gentamicine (la gentamicine commerciale est un mélange de trois composants de la gentamicine C [C1, C1a, C2] en proportion d'environ 30:30:40)
 - gentamicine B (non commercialisée), *isépamicine*
 - sisomicine, *nétilmicine* (diffèrent des autres aminoglycosides par le sucre')
 - Sucres liés en position 4 et 5:
 - néomycine

¹ On utilise le suffixe "mycine" pour les molécules obtenues à partir de *Streptomyces* et le suffixe "micine" pour celles obtenues à partir de *Micromonospora* ou pour les dérivés semi-synthétiques.

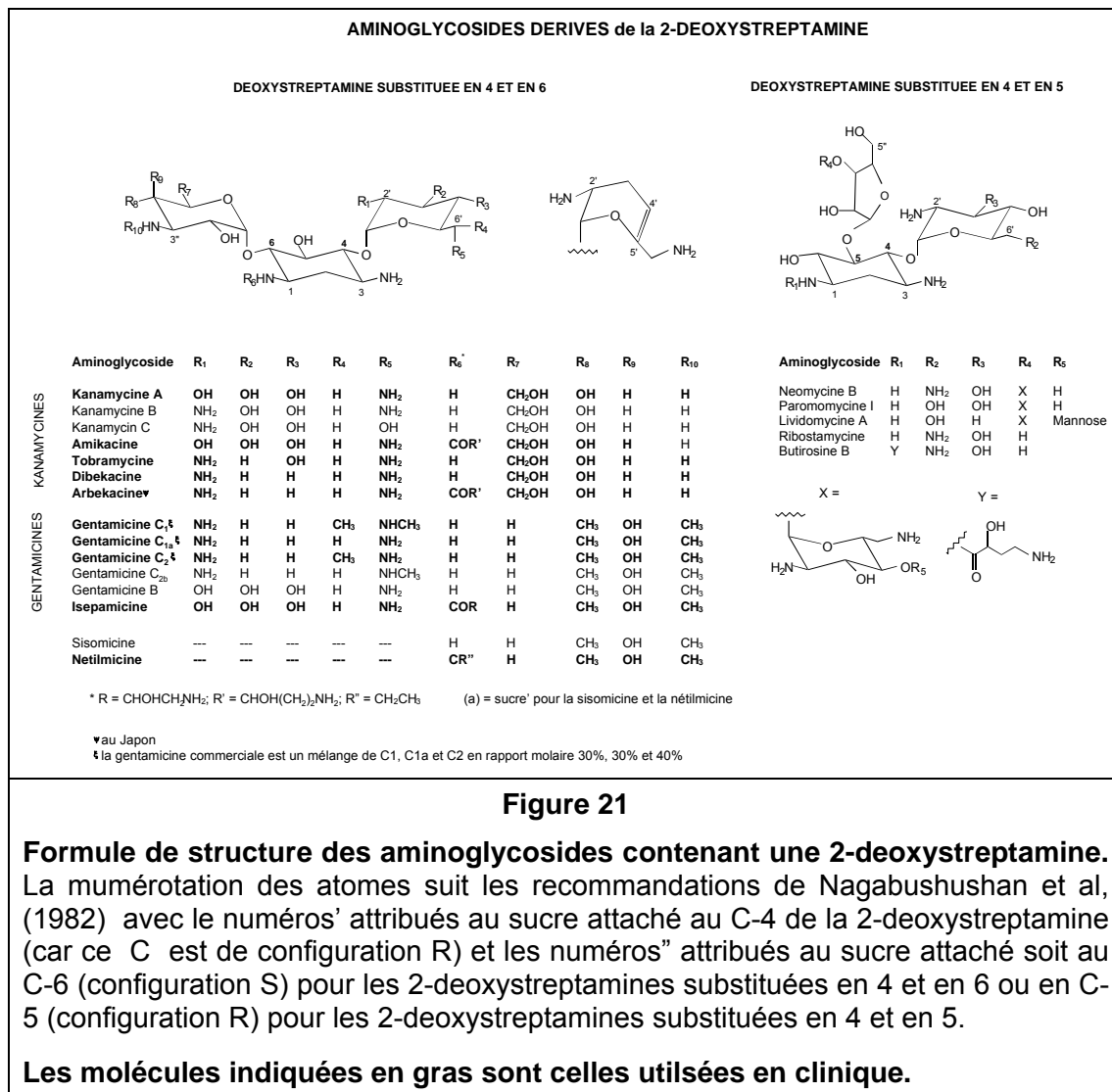


Figure 21

Formule de structure des aminoglycosides contenant une 2-deoxystreptamine.

La numérotation des atomes suit les recommandations de Nagabushushan et al, (1982) avec le numéros' attribués au sucre attaché au C-4 de la 2-deoxystreptamine (car ce C est de configuration R) et les numéros'' attribués au sucre attaché soit au C-6 (configuration S) pour les 2-deoxystreptamines substituées en 4 et en 6 ou en C-5 (configuration R) pour les 2-deoxystreptamines substituées en 4 et en 5.

Les molécules indiquées en gras sont celles utilisées en clinique.

2. MECANISME D'ACTION

2.1. Pénétration intrabactérienne

Après fixation à des sites chargés négativement sur la paroi bactérienne, l'aminoglycoside pénètre dans la bactérie par un mécanisme de transport actif impliquant deux étapes, dont la seconde requiert la présence d'oxygène. Les bactéries anaérobies sont donc exclues d'emblée du spectre d'activité des aminoglycosides. Par contre, l'altération de la paroi bactérienne par des antibiotiques agissant sur la synthèse de celle-ci (β-lactames) facilite la pénétration des aminoglycosides.

2.2. Activité intrabactérienne

Dans le cytoplasme bactérien, l'aminoglycoside se fixe à des sites spécifiques de la sous-unité 30S principalement et, accessoirement, de la sous-unité 50S des ribosomes (la streptomycine ne se lie qu'à une seule protéine de la sous-unité 30S). La constitution particulière des ribosomes bactériens assure la sélectivité d'action des aminoglycosides vis-à-vis de ces cellules (seules les molécules possédant un hydroxyle en 6' sont capables d'inhiber la synthèse protéique chez les eucaryotes). La liaison de l'antibiotique perturbe la synthèse protéique par un mécanisme complexe qui inclut, d'une part, l'inhibition de l'étape d'élongation (en empêchant le transfert du peptidyl-ARN_{tr} depuis le site A vers le site P) et, d'autre part, l'introduction d'erreurs dans la lecture de l'ARN_m, conduisant à la production de protéines erronées (cet effet est dû au fait que la liaison de l'antibiotique au ribosome l'empêche de contribuer, comme il doit le faire, à la stabilité et la précision de la reconnaissance codon-anticodon au moment de la lecture de l'ARN_m).

2.3. Caractéristiques de l'activité antibactérienne

Les aminoglycosides sont rapidement bactéricides. Cette bactéricidie est **proportionnelle à la concentration d'antibiotique** et indépendante de l'inoculum bactérien. La valeur du pic sérique (ou plus précisément le rapport pic/CMI) sera donc le paramètre pharmacodynamique déterminant pour déterminer l'efficacité de ces antibiotiques.

Les aminoglycosides sont en outre caractérisés par un effet postantibiotique important, probablement parce que leur liaison aux ribosomes est irréversible. Enfin, les aminoglycosides sont soumis à un effet de première exposition: les bactéries exposées aux aminoglycosides mais non tuées sont capables de diminuer le nombre de récepteurs aux aminoglycosides, devenant ainsi transitoirement insensibles à une nouvelle administration d'antibiotique.

Ces trois propriétés (bactéricidie dose-dépendante; effet postantibiotique; effet de première exposition) justifieront l'usage de doses élevées et espacées (voir plus loin). La synergie avec les β -lactames s'applique par un effet sur la pénétration des aminoglycosides.

3. RESISTANCE BACTERIENNE

Le mécanisme de résistance le plus courant réside dans la production, par les bactéries, d'enzymes inactivant l'antibiotique. En se limitant à ceux inactivant les dérivés de la 2-déoxystreptamine, on distingue des enzymes modifiant les fonctions hydroxyles en 2', 3', et 4' (par des réactions de phosphorylation ou d'adénylylation) et des enzymes modifiant les fonctions aminées en 3, 2' (si cette position porte une amine [kanamycine B, tobramycine, dibécacine, gentamicines C, sisomicine, netilmicine) et 6' (sauf la gentamicine C1, méthylée en N6) par des réactions d'acétylation). La figure 22

montre les points d'action de ces enzymes. Les enzymes inactivant les positions 2", 3, 2' et 6' sont les plus fréquents.

Pour chaque activité enzymatique, plusieurs isoenzymes ont été mis en évidence. Plus récemment, on a pu aussi montrer que, pour certaines enzymes, plusieurs génotypes distincts pouvaient correspondre à un même phénotype. Enfin, des enzymes bifonctionnels (attaquant deux positions) ont été décrits (p.ex. APH(2") + AAC(6')).

Parmi les aminoglycosides naturels, un certain degré de résistance aux enzymes inactivants a pu être observé. Si la position correspondante n'est pas occupée par une fonction adéquate, le dérivé est insensible à l'enzyme considéré (dérivés désoxygénés en 3' et 4'). Si elle est substituée, le dérivé correspondant peut être insensible (cas de la gentamicine C1 vis-à-vis des 6'acetyltransférases).

Ce mode de résistance est un problème préoccupant, dans la mesure où il est médié par des plasmides lui assurant une propagation rapide et on assiste ces dernières années à l'émergence de souches porteuses de plusieurs enzymes d'inactivation différents (combinaisons). La sensibilité aux aminoglycosides est en constante évolution. Dans l'ensemble, elle évolue cependant plus lentement que la résistance aux β -lactames, sans doute en raison du pouvoir bactéricide élevé des aminoglycosides, de l'absence d'effet inducteur et (peut-être également) de l'usage plus modéré de ces molécules.

Les dérivés semi-synthétiques possédant une substitution de type aminohydroxybutyryl (amikacine) ou aminohydroxypropionyl (isépamicine) en position 1 ont représenté un progrès important dans la mesure où cette substitution leur permet d'échapper à l'action de plusieurs enzymes par simple encombrement stérique (enzymes attaquant en 2" et 3), soit par mauvais positionnement de l'enzyme inactivant suite au déplacement de la fonction aminée originellement située N1 à l'extrémité du substituant (protection contre certains enzymes inactivant les positions 3' et 4'; cette protection n'est cependant pas absolue; l'amikacine et l'isépamicine étant hydroxylées en 2' ne sont pas sensibles aux enzymes attaquant cette position). La fonction 6' n'est pas protégée. La substitution de l'amine en N1 par une chaîne alkyle (netilmicine) procure uniquement une protection d'ordre stérique (protection en 2" et 3, mais pas de protection en 2').

La résistance n'affectant donc pas de façon semblable toutes les aminoglycosides, une attention particulière doit être apportée au choix d'une molécule précise et à la durée de son maintien dans un environnement particulier. On a montré ces dernières années l'intérêt de réaliser des rotations parmi les aminoglycosides utilisées en premier choix de façon à diminuer la pression de sélection sur un ou un groupe d'enzymes précis. (ce point est toutefois discutable en raison des cotransferts de résistance sur des plasmides).

D'autres mécanismes de résistance sont aussi possibles, mais présentent une incidence moins grande au point de vue épidémiologique.

Une impermeabilité de la bactérie est responsable d'une résistance croisée à tous les aminoglycosides. Elle se rencontre chez certaines souches de *Staphylococcus* et son expression peut être évitée par l'utilisation d'associations d'antibiotiques. Chez *Pseudomonas*, cette faible perméabilité a pu être attribuée à un mécanisme d'efflux actif (MexXY OprM).

Une diminution de l'affinité de l'aminoglycoside pour sa cible ribosomiale est liée à la production d'une méthylase (responsable d'une méthylation du ribosome). Ces enzymes sont portées par des plasmides, ce qui peut favoriser leur dissémination rapide. On les retrouve actuellement essentiellement chez les bacilles Gram(-) non fermentants et les enterobactéries.

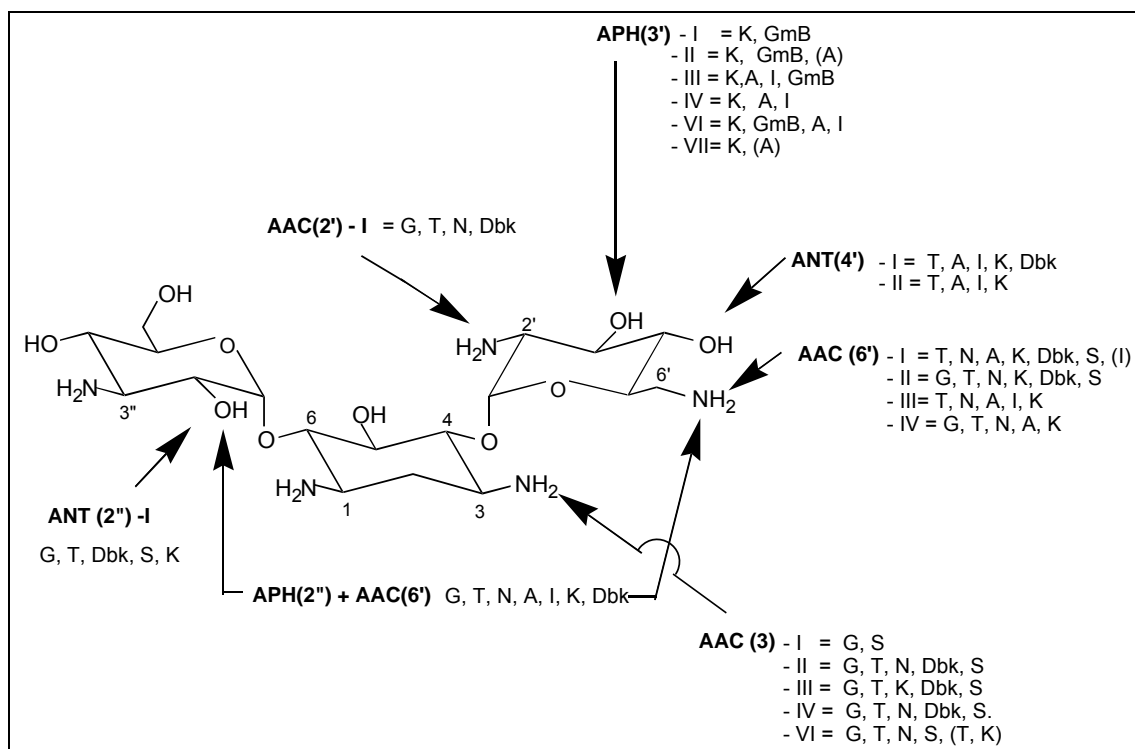


Figure 22

Principaux enzymes inactivant les aminoglycosides, agissant ici sur la kanamycine B (cet aminoglycoside étant sensible au plus grand nombre d'enzymes). Les N-acetyltransférases (AAC) agissent sur les fonctions amines, tandis que les O-nucleotidyltransférases (ANT) et les O-phosphotransférases (APH) agissent sur les fonctions hydroxyles. Chaque groupe d'enzymes inactive des sites spécifiques, mais inversement, chacun de ces sites peut être la cible d'isoenzymes différentes (chiffres romains) avec différentes spécificités de substrat (classification phénotypique). Au moins une enzyme est bifonctionnelle et affecte les positions 2'' (O-phosphorylation) and 6' (N-acetylation). Les principaux aminoglycosides utilisés en clinique sur lesquels ces enzymes agissent sont les suivants: amikacine (A), dibekacine (Dbk), gentamicine commerciale (G), gentamicine B (Gmb), kanamycine A (K), isépacine (I), nétilmicine (N), sisomicine (S), et tobramycine (T). Les abréviations apparaissant entre parenthèses sont celles pour lesquelles une résistance a été détectée in vitro même si elle n'a pas été décrite en clinique.

Données compilées à partir de Shaw et al., Microbiol. Rev., 1993, 57: 138-163

4. SPECTRE D'ACTIVITE ET CHOIX DES MOLECULES

Les aminoglycosides sont surtout actifs sur les Gram (-), dont les entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*.

Les aminoglycosides présentent aussi une activité vis-à-vis des Gram (+), principalement *Staphylococcus*. La coadministration d'une β-lactame assure une activité synergique sur *Streptococcus*, en améliorant la pénétration de l'aminoglycoside à travers la paroi bactérienne.

Les aminoglycosides sont inefficaces vis-à-vis des bactéries anaérobies, dans lesquelles ils ne pénètrent pas.

Enfin, les aminoglycosides présentent une activité *in vitro* vis-à-vis des mycobactéries (la streptomycine a été un des premiers antibiotiques antituberculeux).

Au-delà des notions de spectre vis-à-vis des souches sensibles qui est très semblable pour toutes les molécules de cette classe (la tobramycine présente cependant une meilleure activité intrinsèque contre *P. aeruginosa*), le choix d'un aminoglycoside spécifique doit se fonder sur le profil des résistances rencontrées dans le milieu considéré d'une part, et sur des considérations d'ordre toxicologique d'autre part (ces dernières sont explicitées plus loin).

La gentamicine et la tobramycine qui sont sensibles à la plupart des enzymes inactivants représentent un choix utile dans un milieu où la résistance est faible. La nétilmicine, sensible à deux types d'enzymes inactivants importants (2' et 6'), mais résistant à une proportion importante de souches productrices d'enzymes inactivant les positions 2" et 3, représentera un choix possible sur documentation de sensibilité. L'amikacine, qui, dans l'état actuel de la situation épidémiologique, n'est guère inactivée que par les souches productrices de 6'acétyltransférases, représentera un choix utile dans les situations où la résistance à la gentamicine et la tobramycine est importante. L'isépamicine a globalement le même profil de sensibilité que l'amikacine, mais est moins sensible à un des deux isoenzymes les plus fréquentes agissant en position 6 (6'acétyltransférase I). Elle peut donc constituer un recours en cas d'infection documentée par un germe résistant à l'amikacine, ou en thérapeutique empirique dans un milieu où la sensibilité à l'isépamicine (et la résistance aux autres aminoglycosides) a été démontrée. Isépamicine et amikacine demeurent sensibles aux enzymes inactivant les positions 3' et 4' (peu répandus). En cas de résistance à l'amikacine (ou à l'isépamicine) médiée par la 6'acétyl transférase (I et II pour l'amikacine, II pour l'isépamicine), la gentamicine peut constituer un recours de par son contenu en gentamicine C1 (composé méthylé en N6), résistant à ces enzymes. En cas de résistance à l'isépamicine ou l'amikacine causée par les enzymes inactivant les positions 3' et/ou 4', il convient d'utiliser la tobramycine (déoxycgénée en 3') ou la gentamicine, la nétilmicine ou la dibekacine (déoxycgénées en 3' et 4') sur démonstration de la sensibilité (la présence simultanée de plusieurs enzymes est possible).

5. PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique des aminoglycosides est largement contrôlée par leur caractère hydrophile.

Absorption: Leur absorption par voie orale est quasi nulle car ils ne peuvent traverser la barrière intestinale. Mis à part le cas particulier de la décontamination digestive où une action antibiotique locale est recherchée (mais dont les indications sont devenues extrêmement limitées à l'heure actuelle à cause du danger de sélection rapide de résistance qu'elles entraînent), il faudra donc les administrer par voie intramusculaire ou intraveineuse. Cette dernière voie est préférée chez les malades sévères, sous la forme d'une perfusion lente (sur 30 minutes).

Distribution: le médicament se distribue dans le liquide extracellulaire en raison des mêmes contingences physico-chimiques ($V_d \approx 0.25$ l/kg). Il pénètre faiblement dans le liquide céphalo-rachidien mais est capable de traverser la barrière placentaire. Les cellules tubulaires proximales du rein et les cellules ciliées de la cochlée accumulent les aminoglycosides dont ils retiennent 5% de la dose administrée (voir section consacrée à la toxicité).

La liaison des aminoglycosides aux protéines plasmatiques est faible.

L'élimination des aminoglycosides est exclusivement rénale ($t_{1/2} \square 1h30$). Elle s'effectue essentiellement par filtration glomérulaire. Les aminoglycosides ne subissent aucune métabolisation.

6. EFFETS SECONDAIRES

6.1. Toxicité se manifestant à haute dose

Les aminoglycosides peuvent causer un blocage neuro-musculaire lors d'une injection trop rapide, par compétition avec le Ca^{2+} au niveau des plaques motrices.

6.2. Toxicité se manifestant aux doses cliniques

L'accumulation des aminoglycosides dans les cellules tubulaires proximales du rein et les cellules ciliées de la cochlée sont responsables du développement d'une toxicité spécifique.

6.2.1. Toxicité rénale

Les aminoglycosides, éliminés par filtration glomérulaire, se lient à la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. **Cette liaison est saturable à des concentrations proches des concentrations attendues lors de l'usage clinique.**

Les aminoglycosides pénètrent ensuite dans ces cellules par endocytose et s'accumulent dans les lysosomes. A ce niveau, ils provoquent une accumulation de phospholipides sous la forme de corps myéloïdes. Le mécanisme moléculaire de cette phospholipidose peut se résumer de la façon suivante. Les aminoglycosides, chargés positivement dans l'environnement acide des lysosomes, se lient aux phospholipides chargés négativement des membranes amenées dans les lysosomes pour y être dégradées. Cette liaison inhibe l'activité des phospholipases lysosomiales et conduit à la surcharge lipidique des lysosomes. Quand la phospholipidose dépasse un certain seuil apparaissent des foyers d'apoptose et de nécrose associés à une régénération tubulaire. Si la balance entre les deux phénomènes n'est pas équilibrée, une nécrose tubulaire aiguë se développe, causant une insuffisance rénale.

Les manifestations cliniques de la néphrotoxicité sont, par ordre d'apparition:

- une phospholipidurie et la présence d'enzymes lysosomiaux dans l'urine (signe d'altération des lysosomes)
- une protéinurie (excrétion d'enzymes des membranes cellulaires et de protéines normalement réabsorbées par les tubules rénaux)
- une polyurie (témoin de l'altération du pouvoir de concentration du rein, le mécanisme précis de cet effet très caractéristique est mal compris).
- une augmentation de l'urée sanguine et de la créatinine (signe d'insuffisance globale de filtration)
- au stade terminal, l'anurie.

La toxicité rénale induite par les aminoglycosides est le plus souvent réversible en cas d'arrêt de traitement.

Facteurs de risque

L'état physiopathologique du patient peut favoriser l'expression de la néphrotoxicité des aminoglycosides (patients âgés, patients de sexe féminin, insuffisance rénale préexistante [en absence de correction de la dose], altération des fonctions hépatiques).

Le choix de l'aminoglycoside exerce une certaine influence et on considère généralement que la toxicité rénale s'établit dans l'ordre suivant (de la fréquence la plus basse à la plus élevée) isépacine = amikacine < netilmicine = tobramycine < gentamicine = dibekacine. Cet ordre peut cependant être largement bouleversé si d'autres facteurs de risques existent et n'est donc pas toujours observé en clinique dans les conditions d'usage réel de chaque molécule.

Le traitement administré peut être lui-même source de facteurs de risque. En effet, la toxicité se développe en proportion de la durée du traitement et de la dose totale administrée. Elle dépend aussi de façon critique de la quantité de médicament accumulée par le rein: compte-tenu du caractère saturable de la capture des aminoglycosides, l'administration de la dose journalière en une administration assurera une accumulation rénale inférieure à celle qui est observée si cette même dose journalière est administrée en 2 ou plusieurs injections ou, à fortiori, par infusion continue.

Enfin, la coadministration de diurétiques ou de médicaments néphrotoxiques constitue un facteur de risque non négligeable.

6.2.2. Toxicité auditive

Les aminoglycosides pénètrent dans les liquides de l'oreille interne et dans le tissu lui-même par un mécanisme qui, comme dans le cas du rein, est saturable dans les conditions d'administration clinique. La plupart des lésions induites sont aspécifiques et sont le signe d'une dégénérescence. Les mécanismes sous-jacents sont encore mal connus mais pourraient englober une inhibition de la cascade des phosphoinositides (et donc de la régulation du métabolisme cellulaire) consécutive à la liaison de l'aminoglycoside au lieu de Ca^{2+} au phosphatidylinositolbisphosphate sur la face interne de la membrane plasmique.

La toxicité se manifeste au niveau vestibulaire par des nausées, vertiges, du nystagmus ou parfois des céphalées. Elle se rencontre surtout avec la streptomycine.

Au niveau cochléaire, le développement de la toxicité cause des bourdonnements d'oreille et des pertes auditives commençant d'abord par les hautes fréquences (effet dont le patient ne se rend souvent pas compte) et évoluant ensuite vers les fréquences conventionnelles, entraînant une surdité qui peut être complète. Contrairement à la toxicité rénale, la toxicité auditive est irréversible (car elle touche un tissu nerveux) et dès lors cumulative si l'on administre plusieurs traitements au même patient.

7. INDICATIONS CLINIQUES

Premier choix

Les aminoglycosides sont utilisés principalement dans le traitement des infections sévères à Gram (-) en milieu hospitalier. Celles-ci peuvent inclure *Pseudomonas*. La sévérité de ces infections et le fait que la posologie des aminoglycosides est limitée par leur toxicité impose cependant l'association avec un autre antibiotique. Celui-ci sera le plus souvent un β -lactame (en vue de la recherche de synergie et, dans une moindre mesure, une complémentarité de spectre, ou un antibiotique spécifiquement dirigé contre un germe potentiel vis-à-vis duquel l'aminoglycoside serait peu ou pas actif (anérobies [coadministration de métronidazole ou de clindamycine], Gram (+) [coadministration de pénicilline antistaphylococcique, d'ampicilline, voire de glycopeptide]).

Association d'antibiotiques

En association spécifique avec un β -lactame, les aminoglycosides sont utilisés dans le traitement des infections graves à *Enterococcus*, notamment les endocardites. Ils peuvent également constituer l'un des médicaments de la polyantibiothérapie de la tuberculose (en association avec l'isoniazide, la rifampicine et l'éthambutol). En pratique, cependant, seules la streptomycine et l'amikacine sont encore parfois utilisées dans ces indications.

Usages particuliers

La néomycine, fortement toxique, est réservée à l'usage externe ou à la décontamination digestive.

8. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses peuvent être groupées en fonction de leurs conséquences:

- médicaments qui augmentent le risque de blocage neuromusculaire: curarisants
- médicaments qui favorisent le développement de la toxicité: diurétiques et médicaments néphrotoxiques, dont font partie plusieurs antibiotiques susceptibles d'être coadministrés (vancomycine, céphaloridine, amphotéricine)
- médicaments présentant une incompatibilité chimique et ne pouvant donc pas être administrés dans la même solution de perfusion: héparine, β -lactames (et autres substances anioniques).

9. CONTRE-INDICATIONS

En raison des risques de toxicité, les aminoglycosides sont à utiliser prudemment chez les patients présentant les facteurs de risques évoqués plus haut et chez les femmes enceintes.

10. POSOLOGIE

Les aminoglycosides devraient s'administrer préférentiellement en dose unique quotidienne (dose journalière administrée en 1 seule infusion), car ce schéma posologique permet d'obtenir une efficacité maximale (importance du pic sérique et d'autres facteurs pharmacodynamiques) et une toxicité minimale (moindre capture rénale et auditive).

Les doses quotidiennes suivantes sont généralement admises (elles peuvent être corrigées en fonction des résultats des dosages sériques) :

- gentamicine, nétilmicine, tobramycine, dibécacine : 3-6 mg/kg/jour;
- amikacine et isépacine : 15-25 mg/kg/jour.

11. PRECAUTIONS PARTICULIERES

En raison de leur faible indice thérapeutique, les aminoglycosides sont réservés à l'usage en milieu hospitalier et nécessitent une surveillance thérapeutique. Celle-ci implique l'évaluation de la fonction rénale et le suivi des taux sériques (tant en ce qui concerne le pic [recherche d'efficacité] que la vallée [mise en évidence d'un retard d'élimination suggérant une insuffisance rénale]).

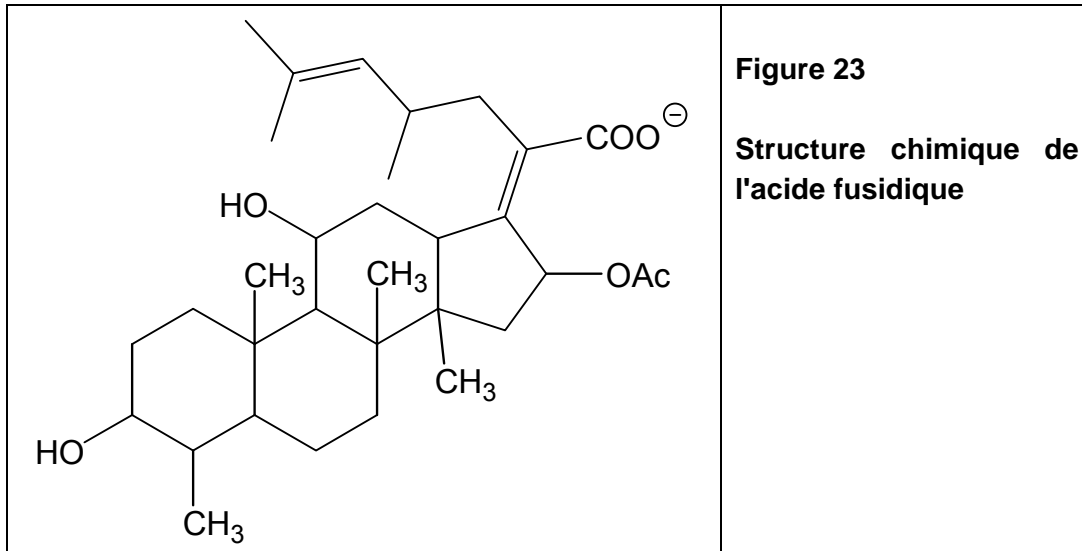
12. PERSPECTIVES

Les efforts actuels visent

- à améliorer la sécurité d'emploi de ces médicaments qui doit se fonder sur l'optimisation de leur schéma d'administration. Des substances expérimentales (peptides polyanioniques) protègent les animaux de la néphrotoxicité parce qu'ils sont capables de complexer l'aminoglycoside dans les lysosomes.
- à développer des molécules restant actives sur les souches résistantes aux aminoglycosides conventionnels.

ACIDE FUSIDIQUE

La structure générale de l'acide fusidique rappelle celle des stéroïdes (figure 23). Toutefois, sa configuration stéréochimique est complètement différente et il est dès lors totalement dépourvu d'effet hormonal.



L'acide fusidique est lentement bactéricide. Son action s'exerce sur la synthèse protéique et se manifeste par une inhibition de la translocation des chaînes d'acides aminés en croissance. La sélection de souches résistantes en cours de traitement est presque toujours observée, ce qui empêche l'usage de ce médicament en monothérapie. Son spectre d'activité ne couvre que les Gram (+) et ses seules indications (toujours en association) consistent dès lors dans le traitement des staphylococcies multirésistantes.

Posologie: *po* ou *iv* 3 X 0.5 g/j.

LES ANSAMYCINES

La rifampicine, produit d'origine semi-synthétique, est le seul représentant de cette classe actuellement en usage clinique en Belgique. Il est un des médicaments de choix des infections à mycobactéries. Des risques non négligeables de toxicité hépatique sont toutefois associés à son usage. De nouveaux dérivés (rifabutine) trouvent certaines indications particulières (patients immunodéprimés).

1. STRUCTURE CHIMIQUE

La rifampicine est une molécule lipophile, ce qui lui assure une bonne diffusibilité au travers des membranes. Elle comporte deux cycles aromatiques reliés par une longue chaîne (ou "anse", à l'origine du nom de cette classe d'antibiotiques) et qui confère un caractère rigide à la molécule (figure 24).

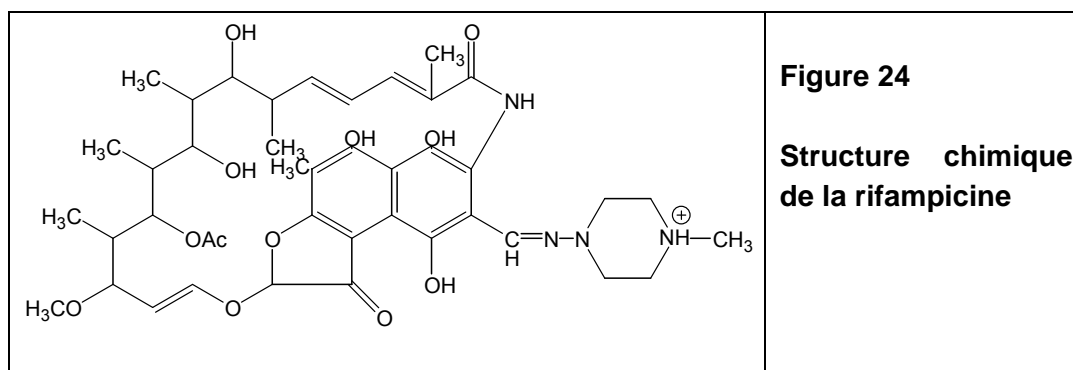


Figure 24

Structure chimique
de la rifampicine

2. MECANISME D'ACTION

La rifampicine inhibe spécifiquement l'ARN polymérase bactérienne en formant un complexe avec cet enzyme (figure 25). Cette enzyme comporte 5 sous-unités: 2 sous-unités α établissant le contact avec les facteurs de transcriptions de l'ADN, une sous-unité β' liant l'ADN, une sous-unité β constituant le site actif proprement-dit et un facteur σ n'intervenant que dans l'initiation de la transcription. La rifampicine se lie par des interactions hydrophobes au niveau de son "anse" à la sous-unité β , empêchant la transcription de l'ADN en ARNm et entraînant ainsi une réduction de la synthèse protéique.

2.1. caractéristiques de l'activité antibiotique

Par leur effet inhibiteur sur la synthèse protéique, les ansamycines s'opposent à la croissance bactérienne. Elles se comportent donc en principe comme des inhibiteurs des antibiotiques agissant sur les bactéries en phase de croissance,

comme les β -lactames ou encore les inhibiteurs de la synthèse protéique (aminoglycosides, macrolides,...). Cet antagonisme est effectivement mis en évidence *in vitro*; il n'est par contre pas reproduit *in vivo* en raison de la distribution différente de ces deux classes d'antibiotiques (largement intracellulaire pour les ansamycines; principalement extracellulaire pour les β -lactames et les aminoglycosides).

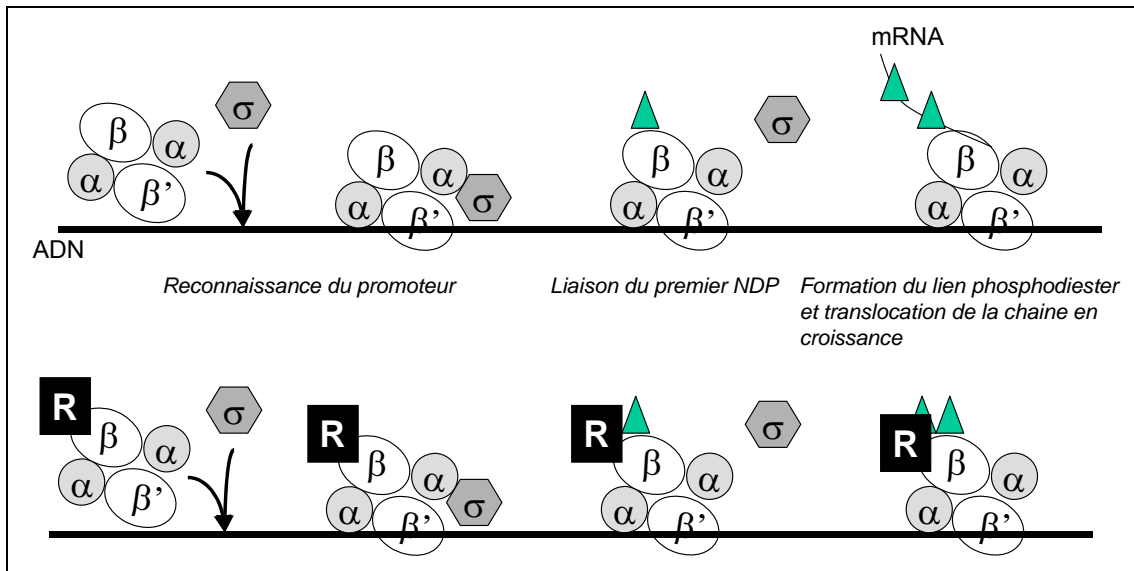


Figure 25

Synthèse de l'ARNm par l'ARN polymérase (panneau supérieur) et inhibition par la rifampicine (carré noir; panneau inférieur).

L'ARN polymérase comporte 4 sous-unités, parmi lesquelles β' se lie à l'AND et β se lie au ribonucléotide diphosphate (NDP; triangle). Le facteur σ participe uniquement à l'initiation en permettant la reconnaissance par l'enzyme de séquences promoteurs sur l'ADN.

La rifampicine se lie à la sous-unité β . Elle n'interfère pas avec la liaison du nucléotide diphosphate, mais empêche l'initiation de la transcription, en inhibant soit la formation du premier lien phosphodiester, soit, plus probablement, la réaction de translocation du dinucléotide nouvellement synthétisé.

3. RESISTANCE BACTERIENNE

L'apparition de mutants de l'ARN polymérase est très fréquente et le risque de présence de ces mutants dans toute collection bactérienne importante est non négligeable. Il faudra donc utiliser la rifampicine en combinaison avec d'autres antibiotiques à mode d'action différent.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les ansamycines sont bien actives sur la plupart des Gram (+) [coques; *Listeria monocytogenes*], mais moins actives sur les Gram (-), dans lesquels elles pénètrent difficilement (sauf dans les *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis* et *Legionella pneumophila*). Elles présentent en outre une activité très intéressante sur l'ensemble des mycobactéries. De nouveaux dérivés sont plus actifs que la rifampicine sur *Mycobacterium avium intracellulare*.

5. PHARMACOCINETIQUE

La résorption de la rifampicine est complète après prise orale, du moins en dehors des repas.

La distribution de la rifampicine dans les tissus de l'organisme est large, en raison de sa capacité à traverser les membranes. De plus, le médicament est capable de s'accumuler dans les cellules phagocytaires, ce qui constitue un atout pour traiter les infections intracellulaires répondant à cet antibiotique.

L'élimination de la rifampicine se fait principalement par voie biliaire après biotransformation (par désacétylation) dans le foie. La demi-vie du médicament, voisine de 3 heures au début du traitement, décroît progressivement pour atteindre une valeur de plateau de 2 heures après 15 jours. Cet effet est lié à la capacité de la rifampicine à induire les enzymes de détoxification hépatiques responsables de son propre métabolisme.

6. EFFETS SECONDAIRES

La rifampicine induit une toxicité hépatique réversible à l'arrêt du traitement.

Elle peut causer des réactions immunologiques lors d'un traitement intermittent, dont les symptômes mineurs (érythème, syndrome pseudo-grippal) tendent à régresser par une administration régulière du médicament. L'apparition de symptômes majeurs (atteinte hématologique, atteinte rénale) doit cependant conduire à l'arrêt du traitement.

La rifampicine colore les urines et les sécrétions lacrymales (couleur acajou).

7. INDICATIONS

La rifampicine est avant tout un médicament de choix dans le traitement de la tuberculose. Pour éviter l'émergence de mutants résistants, elle doit toutefois être utilisée selon un protocole bien précis (voir chapitre consacré aux antituberculeux).

La rifampicine trouve aussi sa place dans le traitement de certaines staphylococcies graves (infections en présence de corps étrangers infectés; p.ex. prothèses orthopédiques, valves cardiaques artificielles). Ces infections incluent des endocardites, des ostéoarthrites, des infections à *Staphylococcus* méthicilline-résistant, ou encore des infections chez les enfants atteints de granulomatose chronique ou présentant des récives. Il est indispensable de lui associer un β -lactame dans ces indications pour prévenir l'émergence de résistance.

La rifampicine peut être utile dans un nombre limité d'infections intracellulaires (légionellose, brucellose).

Elle reste le premier choix dans la prophylaxie de la méningite à *Haemophilus influenzae* et à méningocoques (mais pas dans le traitement, en raison du faible taux d'antibiotique atteint dans le LCR (< 1g/ μ ml) pour un inoculum important en cas d'infection déclarée).

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La rifampicine est un puissant inducteur de multiples enzymes hépatiques, dont ceux qui forment la famille des cytochromes P450. Il faudra donc être vigilant lorsqu'elle est administrée en même temps que d'autres médicaments métabolisés par le foie, surtout si leur concentration doit être bien contrôlée. C'est le cas notamment pour les glucocorticoïdes, les anticoagulants oraux, les β -bloquants, les contraceptifs oraux, les antiépileptiques, la théophylline, la digoxine, la ciclosporine. Ces médicaments feront l'objet d'un monitoring et l'on en augmentera la dose si nécessaire.

La rifabutine est un inducteur spécifique du cytochrome P450 3A4 et aura donc des effets inducteurs vis-à-vis du métabolisme de la ciclosporine, la quinidine et le vérapamil dont les taux sériques risquent d'être dangereusement réduits.

9. CONTRE-INDICATIONS

L'usage de la rifampicine doit être évité chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

10. POSOLOGIE

Rifamycine	0.5 à 1 g 2X/jour (perfusion lente)
Rifampicine	10 mg/kg, soit 600 mg/jour en 1 prise (pour la tuberculose) 900-1200 mg/j en 2-3x (staphylococcies graves)

Cette dose peut être doublée (20 mg/kg/j ou 600 mg 2X/jour pendant 2 jours) dans les indications de prophylaxie de la méningite à méningocoque (chez les adolescents de >14 ans et chez l'adulte on préconise actuellement plutôt la ciprofloxacine car celle-ci peut être administrée en dose unique 1 co à 500 mg dans cette indication).

LES FLUOROQUINOLONES

Les fluoroquinolones sont des molécules obtenues par synthèse chimique. Leur large spectre d'action et leur bonne biodisponibilité devrait leur donner un usage clinique important qui risque cependant de diminuer en raison de l'émergence de résistances.

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les fluoroquinolones actuelles dérivent d'acides carboxyliques hétérocycliques diversément substitués (figure 26).

Figure 26: structure des quinolones en usage clinique (gémifloxacine et garénofloxacine ne sont pas encore disponibles en Belgique)							
molécule	X	R ₈	R ₁	R ₅	R ₆	R ₇	
Acide nalidixique	N		-CH ₂ -CH ₃	H	H	-CH ₃	
norfloxacine		C	H	-CH ₂ -CH ₃	H	F	
pefloxacine		C	H	-CH ₂ -CH ₃	H	F	
ciprofloxacine		C	H		H	F	
ofloxacine					H	F	
levofloxacine					H	F	
moxifloxacine		C	-O-CH ₃		H	F	
gémifloxacine		N			H	F	
garénofloxacine		C	-O-CHF ₂		H	H	

La présence d'une fonction acide carboxylique en position 3, et un cycle pyridone dont la fonction aminée en position 1 est substituée par une chaîne aliphatique ou par un cycle sont indispensables à l'activité antibiotique, tandis que l'addition d'un fluor en 6 et d'un cycle diaminé en 7 accroît très significativement l'activité par rapport aux dérivés originaux (acide nalidixique). La nature des substituants en position 1, 5, 7 et 8 module le spectre d'activité, les effets secondaires et la pharmacocinétique des différentes molécules (figure 28). En particulier, on distinguera les molécules de première génération portant en position 7 un cycle à 6 pièces, des molécules de seconde génération présentant dans la même position un cycle plus petit diversement substitué (moxifloxacin).

2. MODE D'ACTION

2.1. Pénétration dans la bactérie

Les fluoroquinolones pénètrent très bien dans les bactéries à Gram (-), dont la membrane externe est riche en porines livrant passage aux petites molécules hydrophiles.

2.2. Action intracellulaire

Les fluoroquinolones ont pour cible deux enzymes de la classe des topoisomérases, l'ADN-gyrase [cible principale chez les Gram (-)] et la topoisomérase IV [cible principale chez les Gram (+)]. Elles se lient à ces enzymes avec une affinité 1000 fois plus grande qu'aux enzymes eucaryotes, ce qui assure leur spécificité d'action.

Les topoisomérases sont les enzymes responsables du superenroulement de la molécule d'ADN (ADN-Gyrase), nécessaire à son stockage sous forme compacte ou, inversement, au déroulement local s'opérant lors de la traduction en ARN_m (topoisomérase IV). Chacune de ces enzymes est constituée de 4 sous-unités organisées en deux paires identiques responsable respectivement de la liaison de l'ADN (GyrB/Par E) et de l'action catalytique (GyrA/ ParC).

Les fluoroquinolones inhibent l'activité de l'enzyme en s'intercalant sous une forme auto-assemblée dans la poche ménagée localement entre les brins d'ADN par l'action de l'enzyme et en interagissant avec le complexe enzyme-ADN (figure 27).

2.3. Caractéristiques de l'activité intrabactérienne

Les fluoroquinolones sont rapidement bactéricides. Pour des raisons encore inconnues, cette bactéricidie est toutefois réduite par la présence concomitante d'antibiotiques agissant sur la synthèse protéique; elle n'est par contre pas influencée par l'importance de l'inoculum bactérien.

L'activité antibiotique est proportionnelle à la dose totale à laquelle est exposé le patient. Cette dose doit être adaptée en fonction de la sensibilité du germe, ce qui permet de définir le rapport AUC/CMI ("Area Under the Curve"/CMI du germe) comme élément prédictif d'activité.

Les fluoroquinolones présentent un effet postantibiotique.

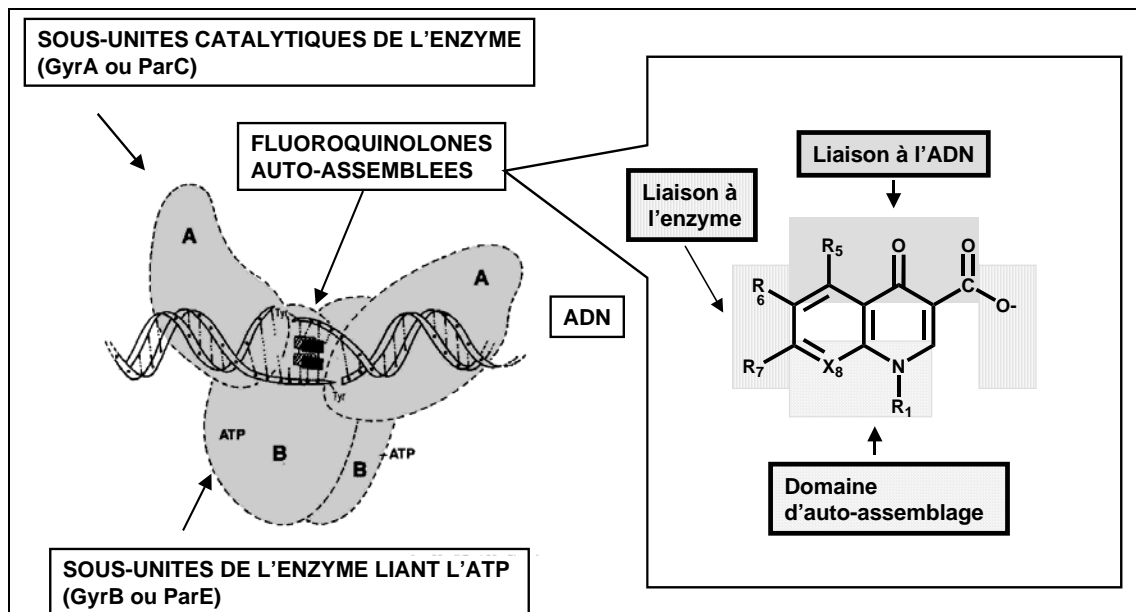


Figure 27

Illustration du complexe ternaire formé entre l'ADN, l'ADN - gyrase ou ADN - topoisomérase IV, et les fluoroquinolones auto-assemblés. Les sous-unités A forment des liens covalents via la Tyr122 avec l'extrémité 5' de l'ADN. Le site de liaison pour les fluoroquinolones est localisé dans la bulle ménagée durant l'ouverture locale de la molécule d'ADN.

Le panneau droit de la figure montre les zones de la molécule d'antibiotique qui interagissent avec l'ADN, l'enzyme, ou favorisent l'auto-assemblage.

(Adapté de Shen et al., Biochemistry, 1989, 28:3886-3894)

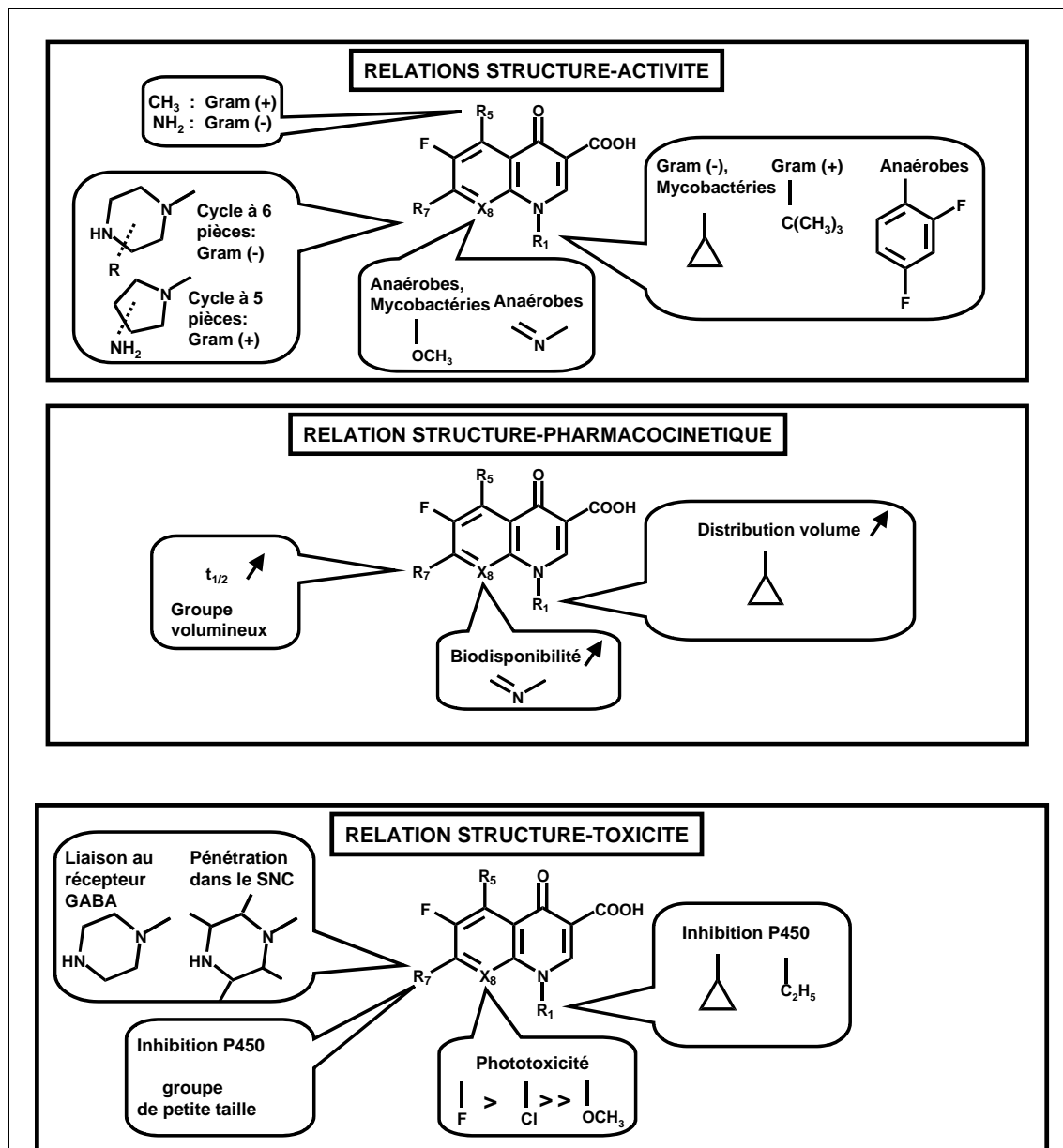


Figure 28

résumé des relations structure-activité, structure-pharmacocinétique et structure-toxicité des fluoroquinolones. Ces considérations constituent la base rationnelle du développement de nouvelles molécules de cette classe et montrant un spectre d'activité très étendu (incluant les Gram (+) et les anaérobies), une longue demi-vie, une phototoxicité et des interactions médicamenteuses réduites.

3. RESISTANCE

La résistance aux fluoroquinolones est principalement de nature **chromosomique**, ce qui lui confère une propagation lente et évite la transmission du gène entre espèces bactériennes différentes.

Il existe trois mécanismes de résistance:

- Une **impermeabilité de la bactérie** par réduction de l'expression du gène codant pour les porines.
- Une **mutation du gène codant pour la sous-unité GyrA de l'ADN-gyrase ou la sous-unité ParC de la topoisomérase IV** réduit l'affinité de l'antibiotique pour sa cible.

Ces deux mécanismes conduisent à une insensibilisation progressive des bactéries qui se produit au cours de l'exposition aux fluoroquinolones (émergence de résistance en cours de traitement), et s'applique à l'ensemble des antibiotiques de cette classe.

- L'acquisition ou la surexpression d'une **pompe à efflux** fonctionnant par échange contre les protons réduit la concentration des fluoroquinolones dans la bactérie.

Plus récemment, deux mécanismes portés par des **plasmides** ont été décrits :

- un mécanisme de **protection de la cible**. Ce mécanisme dépend de la production d'une protéine à motifs pentapeptidiques répétitifs (protéine Qnr) chargés négativement, dont la structure tridimensionnelle mime la double hélice d'ADN. Cette protéine lie donc les fluoroquinolones et est capable de les déplacer de leur liaison à l'ADN gyrase ou à la topoisomérase IV. Ce mécanisme se répond chez les Gram(-).
- un mécanisme de **modification de l'antibiotique**. Ce mécanisme touche spécifiquement les fluoroquinolones possédant une pipérazine en position 7 (comme la norfloxacin et la ciprofloxacine). La fonction aminée peut en effet être acétylée enzymatiquement. De façon intéressante, l'acétyltransférase qui catalyse cette réaction est un mutant d'une acétyltransférase conférant la résistance aux aminoglycosides.

L'usage clinique important auquel le large spectre d'action prédestine les fluoroquinolones favorise la sélection de souches résistantes et conduit à une augmentation lente des CMI des souches sensibles jusqu'à des valeurs supérieures aux concentrations sériques. Ce problème, spécialement aigu pour *Staphylococcus aureus* (surtout pour les souches résistantes à la méticilline) et *Pseudomonas aeruginosa*, devrait conduire les cliniciens à rationaliser (doses suffisantes pour être rapidement efficaces) et limiter l'usage de ces antibiotiques. L'exposition à des doses faibles paraît particulièrement dangereuse à ce point de vue.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les fluoroquinolones sont des antibiotiques à large spectre:

- Gram (+): les fluoroquinolones de première génération (voir tableau 18) ne sont guère actives sur les germes Gram (+). A côté de *Streptococcus* et de *Listeria* intrinsèquement peu actifs, *Staphylococcus aureus* a acquis un niveau de résistance qui empêche l'usage pratique de ces molécules. La situation est très différente pour les fluoroquinolones de deuxième génération, qui présentent une activité intrinsèque beaucoup plus élevée vis-à-vis de ces germes et sont donc utiles dans la plupart des infections.
- Gram (-): les germes responsables d'infections digestives (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Helicobacter*, *Yersinia*) sont bien sensibles à l'ensemble des fluoroquinolones, de même que d'autres germes à Gram (-) courants, tels que *N. meningitidis* ou *gonorrhoeae*, *Haemophilus*. Les germes responsables d'infections respiratoires atypiques (*Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*) sont sensibles à certaines fluoroquinolones (ciprofloxacine, ofloxacine, grépfloxacine, trovafloxacine). *Mycobacterium tuberculosis* est lui aussi variablement sensible, tandis que *Mycobacterium avium* est résistant. *Pseudomonas aeruginosa* est surtout sensible à la ciprofloxacine.
- les germes anaérobies ne rentrent pas dans le spectre d'activité des fluoroquinolones de première génération, mais sont bien sensibles à la moxifloxacine

5. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale des fluoroquinolones est très bonne; elle est toutefois ralentie par l'alimentation et diminuée par la présence de cations divalents tels les anti-acides (voir interactions médicamenteuses).

La distribution des fluoroquinolones est large, en raison de leur bonne diffusibilité tissulaire (elle est encore accrue pour les molécules possédant un cyclopropyle en position 1; figure 28). Elle leur assure une concentration élevée dans certains tissus, et donc très favorable au traitement des infections qui y sont localisées (tissus mous, muscles). De même, elle leur permet de s'accumuler dans les phagocytes et d'agir sur les germes intracellulaires sensibles. Par contre, le taux sérique des fluoroquinolones est bas et peut même être inférieur à la CMI de certains germes, favorisant l'émergence de résistances.

Les fluoroquinolones sont partiellement liées aux protéines plasmatiques.

L'élimination des fluoroquinolones se fait par voie biliaire et/ou rénale, en fonction du produit envisagé (voir tableau 18). La demi-vie varie entre 3 et 11 heures. Elle est plus longue pour les molécules de seconde génération, dont le point commun est la présence d'un substituant encombré en position 7 (figure 28).

6. EFFETS SECONDAIRES

La sévérité et l'incidence des effets secondaires des fluoroquinolones dépendent de la durée du traitement et de la quantité de médicament administrée.

Les fluoroquinolones peuvent induire

- des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée) ou hépatiques (ayant justifié récemment le retrait du marché de molécules très actives de nouvelle génération, comme la trovafloxacin)
- une atteinte du système nerveux central (céphalées, convulsions, troubles visuels; ceux-ci dépendent de la capacité du médicament à pénétrer dans le SNC et à se lier au récepteur au GABA; la relation structure-toxicité de cet effet est difficile à établir clairement mais dépend essentiellement du substituant en position 7; figure 28
- une toxicité rénale (cristallurie; exceptionnelle).
- une phototoxicité, surtout pour les dérivés difluorés (figure 28)

En outre, les fluoroquinolones se lient irréversiblement et peuvent causer des altérations au cartilage (arthralgie).

7. INDICATIONS

Le large spectre d'action des fluoroquinolones et leur bonne distribution tissulaire en font des antibiotiques de choix dans le traitement de nombreuses infections:

fluoroquinolones de première génération

- infections urinaires (concentration de l'antibiotique dans le rein et l'urine);
- infections osseuses dues à *Staphylococcus aureus* (si sensible!), *Haemophilus* ou autres Gram (-);
- infections des tissus mous (cellulites) et abcès (attention aux surinfections par des germes anaérobies non couverts);
- infections des voies respiratoires et des voies génitales pour des germes résistants à d'autres classes d'antibiotiques. Le traitement des infections pulmonaires en première intention ne devrait pas être recommandé, dans la mesure où les streptocoques ne sont pas couverts et où les staphylocoques deviennent rapidement résistants;
- infections des voies digestives (usage à éviter en raison de la réabsorption de l'antibiotique qui réduit la concentration dans le tube digestif et favorise l'émergence de résistances);
- infections à *Pseudomonas*;
- infections intracellulaires à germes sensibles (*Legionella*, *Chlamydia*, *Salmonella*);
- maladies sexuellement transmissibles;
- prophylaxie de la méningite à méningocoque, de la chirurgie transurétrale et des infections chez les neutropéniques.

fluoroquinolones de deuxième génération

Elles peuvent être utilisées pour les mêmes indications que les molécules de première génération, en ce qui concerne les infections à Gram (-), mais il n'y a pas de justification à les préférer dans ces indications. Elles pourraient par contre être fort utiles dans le traitement des infections à Gram (+). Néanmoins, pour éviter l'usage abusif qui conduirait à une rapide émergence de résistance, elles ne devraient pas constituer un premier choix et il faut donc les réserver à des indications particulières. Leur utilisation dans le traitement des infections respiratoires doit être limité au maximum.

Les fluoroquinolones devraient donc être réservées au traitement des infections ne répondant pas à d'autres antibiotiques ou celles où leurs propriétés pharmacocinétiques sont essentielles (traitement prolongé des ostéomyelites, par ex.), dans la mesure où c'est leur usage large qui favorise le développement des résistances. Ainsi, l'utilisation très répandue de ces antibiotiques dans le traitement des infections banales des voies urinaires devrait être évité.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les fluoroquinolones, molécules présentant une fonction carboxyle, sont plus aisément résorbées à pH acide. Leur absorption sera dès lors retardée par la coadministration de médicaments neutralisant l'acidité gastrique (anti-H₂; inhibiteurs de pompe à protons). Par ailleurs, les préparations d'anti-acides contenant des sels de A³⁺ ou de Mg²⁺ entraînent la précipitation de l'antibiotique sous forme de sels insolubles, empêchant toute résorption.

Les fluoroquinolones voient leur action antibiotique inhibée par la coadministration d'antibiotiques agissant sur la synthèse protéique (chloramphénicol, rifampicine, tétracyclines).

Les fluoroquinolones sont des inhibiteurs du cytochrome P450 (plus précisément, des enzymes de type 1A2) et peuvent, en conséquence, augmenter le taux sérique de médicaments métabolisés par cet enzyme, tels que la théophylline. La capacité à se lier au cytochrome P450 dépend de la taille des substituants en 1 et en 7 (figure 28). Ces interactions sont nettement réduites pour la moxifloxacine.

La coadministration d'AINS potentialise la toxicité des fluoroquinolones au niveau du système nerveux central.

9. CONTRE-INDICATIONS

En raison de leur capacité à se lier aux cartilages, les fluoroquinolones sont contre-indiquées chez les femmes enceintes et les enfants (leur usage peut toutefois se justifier dans le traitement des infections pulmonaires chez les enfants atteints de mucoviscidose et souffrant d'infection récidivante à germe Gram(-) étant donné le bénéfice thérapeutique qu'ils peuvent en retirer).

10. POSOLOGIE

La posologie courante des fluoroquinolones est reprise au tableau 19.

11. PERSPECTIVES

Etant donné la faible concentration sérique des fluoroquinolones, il s'avérerait utile de disposer de dérivés présentant des activités intrinsèques nettement supérieures. Des essais peu fructueux ont été tentés en ce sens par la synthèse de dérivés bifluorés, qui sont effectivement plus actifs, mais aussi plus toxiques. Les nouvelles molécules présentant des substituants originaux en position 7 sont actuellement en développement clinique, seule la moxifloxacine est enregistrée en Belgique à l'heure actuelle. Elles se caractérisent par des valeurs de CMI très basses vis-à-vis des germes sensibles aux quinolones actuelles, et présentent en outre une activité très bonne sur des souches généralement peu sensibles (*Streptococcus pneumoniae*, anaérobies). Il conviendra de réserver à ces molécules puissantes un usage rationnel et modéré, de manière à éviter la sélection rapide de résistances.

Tableau 18: paramètres pharmacocinétiques des (fluoro)quinolones

	dose p.o. (mg)	posologie	pic sérique (mg/l)	t _{1/2} (h)	voie d'excrétion
1. Quinolones					
ac. pipémidique	400	2 x 400			
ac. oxolinique	750	2 x 750			
cinoxacine	500	2 x 500			
2. Fluoroquinolones de première génération					
norfloxacine	400	2 x 400	1.6	3-4	foie/rein
ciprofloxacine	500	2 x 500	1.5-2.5	3-4	foie/rein
péfloxacine	400	2 x 400	4.6	10	foie/rein
ofloxacine	200	2 x 400	3-4.5	7	rein
lévofloxacine *	500	1 x 500	5-6	7	
fléroxacine	400	1 x 400	4.2-6.1	12	rein
3. Fluoroquinolones de deuxième génération					
moxifloxacine	400	1 x 400	3.6-4.5	10	foie/rein

* la lévofloxacine est l'isomère lévogyre, c'est-à-dire l'isomère actif de l'ofloxacine, mélange racémique. Elle présente donc le même spectre d'activité, la même pharmacocinétique, mais des CMI 2X plus basses.

Tableau 19: Paramètres pharmacodynamiques des fluoroquinolones

	posologie	AUC (24 h) *	CMI pour une AUC/CMI = 125
Fluoroquinolones de première génération			
norfloxacin	2 x 400	26	0.2
ciprofloxacine	2 x 500	46	0.4
péfloxacin	2 x 400	45	0.4
ofloxacine	2 x 200 ou 1 x 400	45	0.4
lévofloxacine *	1 x 500	56	0.5
Fluoroquinolones de deuxième génération			
moxifloxacine	1 x 400	40	0.3

* calculé pour un patient de 70 kg, avec une clairance à la créatinine de 100 ml/min.

SULFAMIDES ET DIAMINOPYRIDINES

Les sulfamidés sont des molécules de synthèse, construites sur l'observation de l'activité antibiotique du prontosil qui s'est révélé être une prodrogue. Aujourd'hui, ils sont souvent combinés aux diaminopyridines pour augmenter leur activité et réduire le risque d'émergence de résistance.

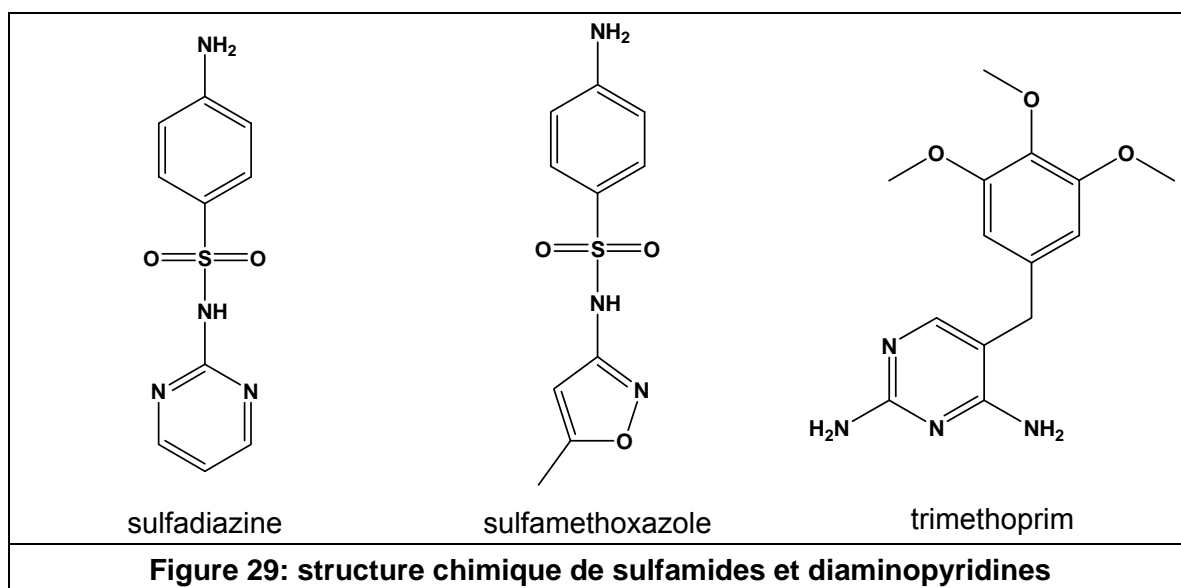
1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les sulfamidés sont des dérivés de l'acide para-aminobenzène sulfonique, dans lesquels sont indispensables à l'activité antibactérienne la présence d'une fonction amine libre et d'un soufre substituant directement le benzène. Les sulfamidés se distinguent par leur demi-vie plasmatique: on les classera en dérivés à demi-vie

- courte (< 10 heures): sulfisomide, sulfafurazol, sulfadimidine, sulfacarbamide
- moyenne (10 - 20 heures): sulfaméthoxazole, sulfaphénazol, sulfadiazine, sulfamoxole
- longue (> 20 heures): sulfadiméthoxine, sulfapérazine, sulfamérazine
- ultralongue (> 100 heures): sulfadoxine.

A l'origine, les diaminopyridines sont des antiparasitaires, mais dont les dérivés où les substituants du cycle diaminopyridine ont été modifiés. Comme les sulfamidés, on les divisera en classes de demi-vie

- moyenne: triméthoprim
- ultralongue: pyriméthamine.



2. MECANISME D'ACTION

Sulfamidés et diaminopyridines agissent au niveau d'étapes successives de la synthèse de l'acide folique, les seconds étant des potentialisateurs de l'activité des premiers. L'acide folique est un cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques. Sa synthèse est montrée à la figure 30.

Les sulfamidés inhibent la synthèse d'acide dihydrofolique en agissant à deux niveaux sur l'activité de la dihydroptéroate synthétase:

- ils empêchent l'activation de la dihydroptéridine par phosphorylation, qui est nécessaire à la fixation de l'acide para-aminobenzoïque.
- ils inhibent la fixation à la dihydroptéridine phosphorylée de l'acide para-aminobenzoïque en se liant à la dihydroptéridine par leur groupe sulfanilamide, analogue de l'acide para-aminobenzoïque.

La sélectivité d'action des sulfamidés provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

Les diaminopyridines, pour leur part, sont des inhibiteurs spécifiques de la dihydrofolate réductase bactérienne.

2.1. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les sulfamidés exercent une activité uniquement bactériostatique; la combinaison avec les diaminopyridines est synergique.

3. RESISTANCE

A l'égard des sulfamidés, une mutation chromosomique conduit à la résistance par hyperproduction d'acide para-aminobenzoïque ou par modification de la structure de la dihydroptéroate synthétase, réduisant son affinité pour l'antibiotique.

Par ailleurs, l'acquisition d'un plasmide permet le développement de résistance par diminution de l'affinité de la dihydroptéroate synthase pour le sulfamidé ou par réduction de la perméabilité bactérienne aux sulfamidés.

Vis-à-vis des diaminopyrimidines, une surproduction de dihydrofolate réductase survient rapidement au cours d'un traitement, tandis qu'une deuxième dihydrofolate réductase d'origine plasmidique conduit à une résistance très élevée.

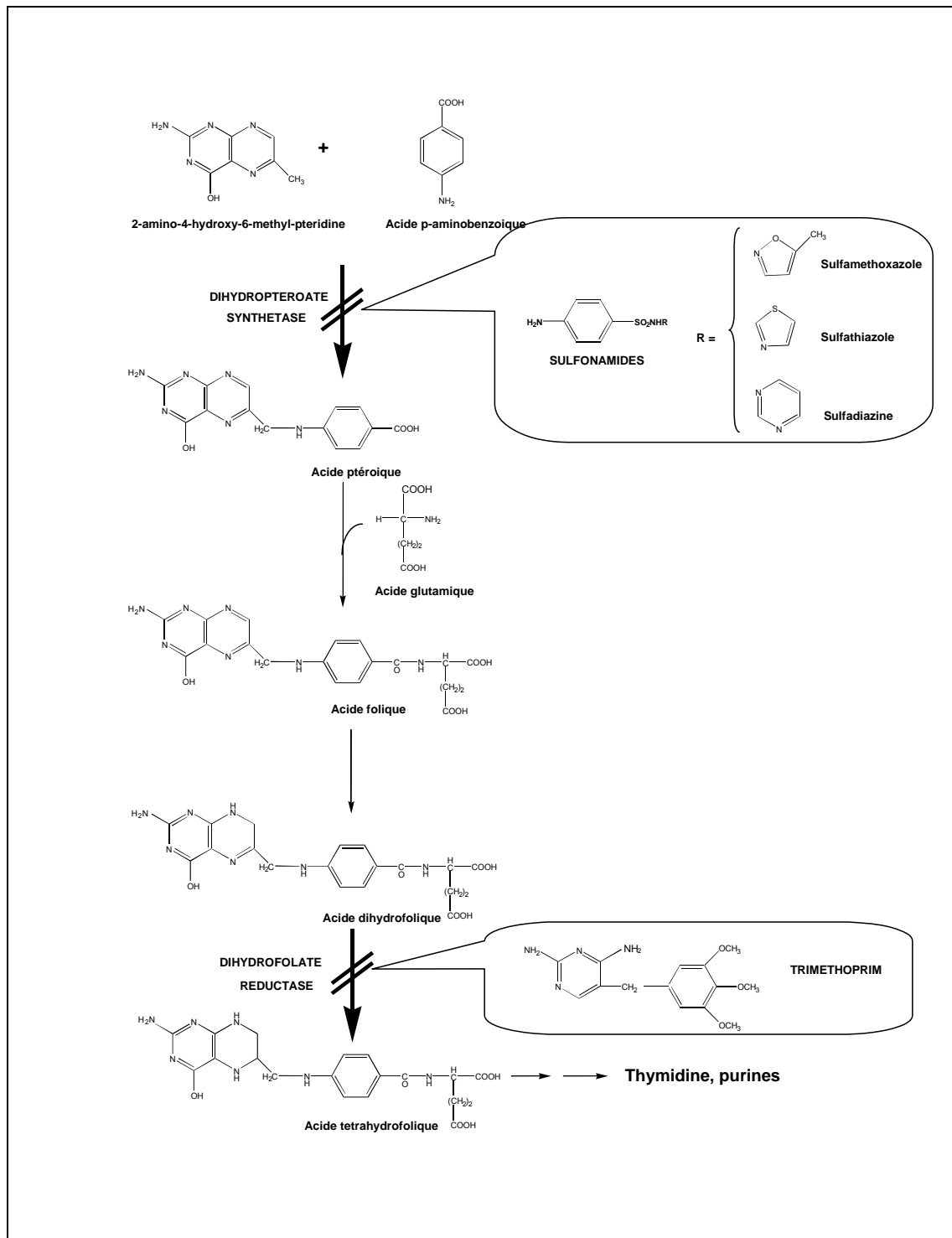


Figure 30

Synthèse par les bactéries de l'acide folique, et réduction en acide dihydrofolique puis tétrahydrofolique.

Site d'action des sulfamidés (dihydroptéroate synthetase) et du trimethoprim (dihydrofolate réductase).

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les sulfamidés sont actifs sur la plupart des coques à Gram (+) et (-). Parmi les bacilles à Gram (+), ils sont actifs sur *Listeria*. La sensibilité des bacilles à Gram (-) est variable, mais l'adjonction d'une diaminopyridine augmente la proportion d'entérobactéries sensibles.

En outre, ils sont actifs sur certains parasites ou champignons: *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*.

5. PHARMACOCINETIQUE

Absorption: Sulfamidés et diaminopyridines sont bien absorbés oralement.

Distribution: Les sulfamidés et les diaminopyridines diffusent dans les liquides intersititiels et le liquide céphalo-rachidien (cette propriété n'est plus mise à profit aujourd'hui car les agents responsables de méningites [hormis le *L.monocytogenes*] sont souvent devenus résistants à ces antibiotiques). Ils sont tous deux partiellement liés aux protéines plasmatiques.

Elimination: Les sulfamidés et les diaminopyridines sont éliminés par voie rénale, ce qui justifie leur utilisation dans le traitement des infections urinaires. Une partie de chacun de ces médicaments est préalablement métabolisée dans le foie.

Lorsqu'on utilise ces médicaments en association, il faudra veiller à combiner des molécules de demi-vie comparable pour favoriser leur action synergique (voir tableau 20). Ceci est réalisé dans les préparations commerciales actuellement disponibles.

6. EFFETS SECONDAIRES

Ces effets secondaires apparaissent surtout pour les dérivés à longue demi-vie ou lors d'un traitement prolongé.

Les sulfamidés ont pour effet secondaire le plus redoutable l'induction de réactions toxiallergiques (rash cutané, oedème de Quincke, atteinte respiratoire, arthralgie, état confusionnel). Occasionnellement, ils peuvent aussi induire

- des troubles hématologiques (neutro- ou thrombopénie)
- des cristalluries (lorsqu'ils sont éliminés sous forme de métabolites peu solubles)
- des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
- des troubles neurologiques (asthénie, céphalée)
- une hémolyse, chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.

Les diaminopyridines peuvent causer une anémie mégalo-blastique par carence en acide folique, surtout chez les sujets recevant d'autres inhibiteurs de la synthèse d'acide folique (anticancéreux). Cet inconvénient peut être évité par la coadministration d'acide folinique.

Les associations sulfamidés - diaminopyridines peuvent favoriser l'hémolyse chez les patients déficients en glucose-6P-déshydrogénase.

7. INDICATIONS

Les sulfamidés associés aux diaminopyridines sont efficaces dans le traitement d'infections non compliquées des voies urinaires, des voies respiratoires hautes, ou encore, des voies digestives.

Une notion particulière concerne la sulfasalazine: association covalente peu résorbable et d'un salicylé (AINS), elle combine, après clivage et libération des deux principes actifs dans le tube digestif, une action anti-inflammatoire et une activité antibiotique. A ce titre, elle est utilisée dans le traitement de la maladie de Crohn ou d'autres maladies intestinales inflammatoires.

Enfin, les associations sulfamidés - diaminopyridines sont parfois employées comme antiparasitaires (pneumonies à *Pneumocystis carinii* ou toxoplasmose).

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les sulfamidés peuvent augmenter l'activité des coumariniques, des hypoglycémisants oraux et du méthotrexate en les déplaçant de leur liaison aux protéines. De même, ils réduisent (à l'exception du sulfisoxazole) le métabolisme des phénytoïnes.

En revanche, ils accélèrent la biotransformation de la ciclosporine, mais accroissent le risque de toxicité rénale.

9. CONTRE-INDICATIONS

Les associations sulfamidés-diaminopyridines doivent être évitées, en principe, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, ou de troubles hématologiques. Elles ne peuvent être administrées pendant la grossesse ou l'allaitement.

10. POSOLOGIE

La posologie des sulfamidés dépend de façon critique de leur demi-vie. Elle est reprise au tableau 20 pour les associations et au tableau 21 pour les sulfamidés utilisés seuls.

tableau 20: posologie des associations sulfamidés - diaminopyridines en relation avec la demi-vie des produits

	intervalle entre doses	sulfamidé, demi-vie et dose	diaminopyridine, demi-vie et dose
cotrimazine	12h	sulfadiazine ($t_{1/2}$ =16h); 820 mg	triméthoprim ($t_{1/2}$ =10h); 180 mg
cotrimoxazole	12h	sulfaméthoxazole ($t_{1/2}$ =11h); 1600 mg	triméthoprim ($t_{1/2}$ =10h); 320 mg
	7 jours	sulfadoxine ($t_{1/2}$ =150h); 500 mg	pyriméthamine ($t_{1/2}$ =100h); 75 mg

tableau 21: posologie des sulfamidés en relation avec leur demi-vie

	demi-vie	posologie
sulfalène	> 24h	800 mg le premier jour puis 200 mg
sulfaméthizol	5 – 8h	500 – 1000 mg 4x/jour

LES NITROIMIDAZOLES

Les 5-nitroimidazoles sont des dérivés semi-synthétiques de l'azomycine produite par les Streptomyces. Leur action antibactérienne a été découverte fortuitement, car les dérivés de l'imidazole étaient avant tout considérés comme antiparasitaires. En réalité, les 5-nitroimidazoles sont spécifiquement dirigés contre les organismes anaérobies et certains protozoaires. Il faudra donc régulièrement leur associer d'autres antibiotiques pour éliminer les germes aérobies potentiellement présents.

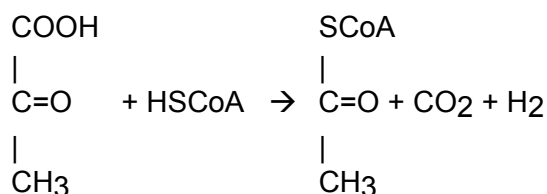
1. STRUCTURE CHIMIQUE

Par rapport aux dérivés imidazolés qui possèdent uniquement une activité antifongique ou antiparasitaire, c'est l'addition d'un substituant nitro en position 5 qui confère à ces molécules l'activité antibactérienne ciblée spécifiquement sur les bactéries anaérobies (figure 31), ainsi que sur certaines espèces microaérophiles (*Helicobacter*, *Campylobacter*, *Gardnerella vaginalis*).

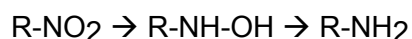
2. MECANISME D'ACTION

2.1. Activation de l'antibiotique

Après pénétration dans la bactérie par simple diffusion, l'antibiotique est activé par réduction de son groupement nitro. Cette réduction n'a lieu que chez les bactéries anaérobies (mais également chez quelques rares espèces microaérophiles: *Helicobacter pylori*, *Campylobacter*, *Gardnerella vaginalis*) qui sont à même d'opérer des réactions d'oxydo-réduction à un potentiel rédox suffisamment bas que pour réduire le groupement nitro. Ces bactéries anaérobies sont capables de métaboliser le pyruvate en acétylCoA en produisant de l'hydrogène par une réaction catalysée par la pyruvate-ferrédoxine oxydoréductase:



L'hydrogène ainsi produit réduit progressivement la fonction nitro selon la séquence:



2.2. Activité antibactérienne

La réduction du NO₂ du nitro-imidazole s'opère préférentiellement à celle des coenzymes bactériens (NAD⁺ et NADP⁺), conduisant à une diminution du stock des enzymes réduits importants pour le métabolisme de la bactérie. Par ailleurs, certains des radicaux libres et produits intermédiaires produits sont très réactifs et dès lors susceptibles de causer directement des dommages à l'ADN (figure 31).

2.3. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les nitro-imidazoles peuvent être bactéricides à concentration suffisante (CMB = 10 X CMI). Ils présentent tous le même spectre; certains sont toutefois actifs à des concentrations plus faibles que d'autres (CMI tinidazole < CMI ornidazole < CMI métronidazole).

3. RESISTANCE BACTERIENNE

La résistance constitutive aux nitroimidazoles est rare chez les bactéries anaérobies strictes. Cependant, certaines espèces bactériennes microaérophiles (*Prioponibacterium*, *Actinomyces*) présentent une résistance constitutive, liée à une pénétration et/ou une réduction insuffisante de l'antibiotique dans la bactérie.

Il existe aussi quelques cas de *Bacteroides fragilis* ayant acquis une résistance au métronidazole, uniquement lors d'un traitement de longue durée. Ces souches incorporent moins d'antibiotique et le réduisent moins efficacement. Une résistance au métronidazole acquise en cours de traitement est par contre fréquemment observée chez *Helicobacter pylori*. Cette résistance (liée à la présence d'une mutation dans un gène chromosomique codant pour une nitroréductase inactive) aboutit généralement à des échecs thérapeutiques (absence d'éradication de la bactérie de la muqueuse gastrique, persistance des lésions de gastrites).

4. SPECTRE D'ACTIVITE

La nécessité d'une activation de ces antibiotiques par réduction limite leur spectre aux bactéries anaérobies, ainsi qu'à quelques espèces microaérophiles (cf. supra) et à certains protozoaires anaérobies d'importance médicale (*Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Gardia lamblia*).

Il faudra donc toujours les utiliser en association lorsque l'on suspecte la présence concomitante de bactéries aérobies.

5. PHARMACOCINETIQUE

Absorption: Les 5-nitroimidazoles sont bien résorbés par voie orale, mais aussi par voie rectale ou vaginale.

Distribution: Ils se distribuent dans les liquides de l'organisme, y compris dans le liquide céphalorachidien. Cette bonne diffusibilité est assurée par leur petite taille et leur faible liaison aux protéines.

L'élimination des nitroimidazoles s'opère par voie rénale, après métabolisation hépatique.

6. EFFETS SECONDAIRES

Les nitroimidazoles induisent rarement des troubles neurologiques (paresthésies, neuropathies périphériques, encéphalopathies, crises épileptiques) et des troubles hématologiques (agranulocytose).

Le métronidazole est doué d'un potentiel mutagène. Néanmoins, il n'a été rendu responsable ni de malformations congénitales, ni de cancers, dans l'espèce humaine.

7. INDICATIONS

Les nitro-imidazoles sont indiqués dans le traitement des infections anaérobies, notamment:

- les abcès cérébraux et abdominaux
- les infections à *Clostridium* (colite à *C. difficile* et infections systémiques à d'autres espèces, par exemple *C. perfringens*)
- les infections abdominales ou gynécologiques à *B. fragilis*
- les infections gastriques à *Helicobacter pylori* (en association avec l'amoxicilline et/ou un macrolide (habituellement la clarithromycine))
- les infections parasitaires (*Trichomonas*).

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les nitroimidazoles peuvent exercer une activité de type disulfiram ("effet antabuse"): en cas d'ingestion simultanée d'alcool, ils empêchent la métabolisation complète de celui-ci. L'accumulation d'acétaldéhyde est à l'origine de manifestations pénibles (troubles cardiovasculaires, bouffées de chaleur, confusion).

Les nitroimidazoles inhibent la métabolisation des anticoagulants oraux, augmentant le risque hémorragique par surdosage. Un monitoring thérapeutique s'impose donc chez les patients sous traitement coumarinique.

9. CONTRE-INDICATIONS

Les nitroimidazoles doivent être évités au cours de l'allaitement, car ils passent dans le lait maternel. Par contre, des études cliniques ont documenté leur sécurité d'emploi pendant la grossesse.

10. POSOLOGIE

Les nitroimidazoles s'administrent à raison de 500 mg, 1 à 3 fois par jour, selon la vitesse d'élimination du produit (voir tableau 22):

tableau 22: posologie et données pharmacocinétiques des nitro-imidazoles

	voie d'administration	t _{1/2}	métabolisme	posologie	indication particulière
métronidazole	po	8h	rapide	500 mg 3x/jour	
	iv			500 mg 3x/jour	
tinidazole	po	10h	faible	500 mg 2x/jour	
ornidazole	po	15h	rapide	500 mg 2x/jour	→infection à bactérie anaérobie
	iv			1000 mg 1x/jour	→infection à bactérie anaérobie
	po			1500 mg (dose unique)	→infection à <i>Trichomonas</i>
	po			500 mg 2x/jour	→infections aux autres parasites

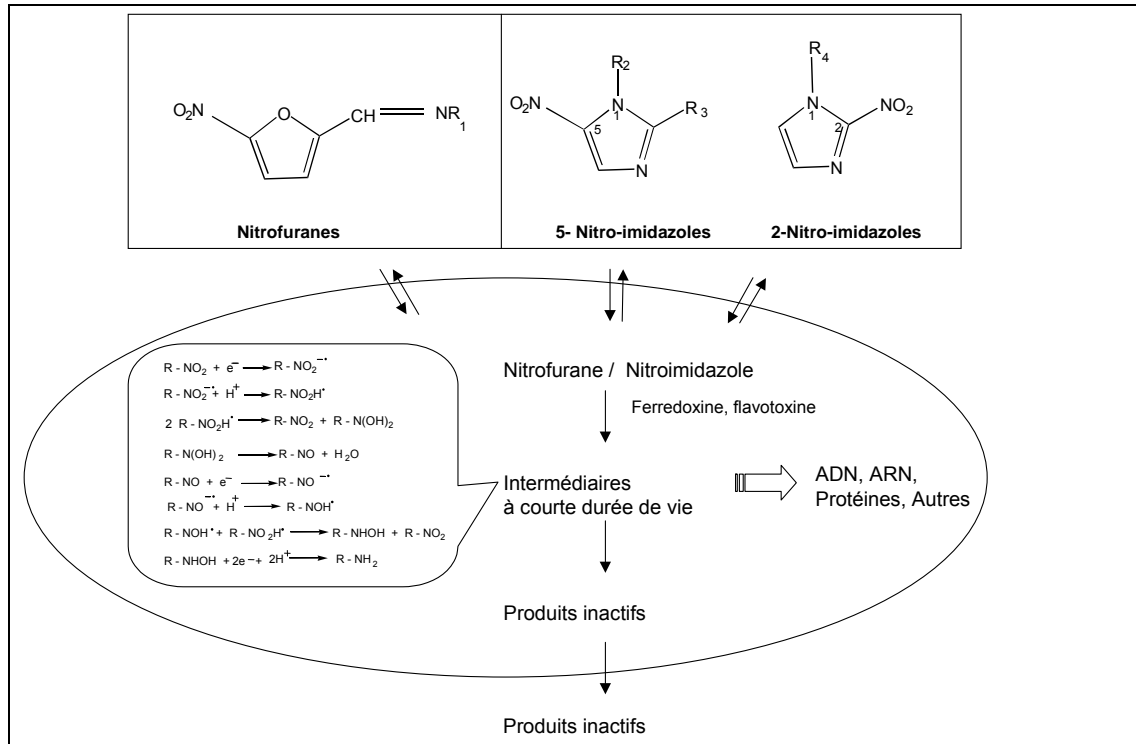


Figure 31

Mode d' action des nitrofuranes et nitroimidazoles: (i) passage à travers la membrane, (ii) réduction en intermédiaires hautement réactifs, (iii) interaction avec des cibles intracellulaires, (iv) libération de produits inactifs.

LES NITROFURANES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les nitrofuranes possèdent en commun un noyau furane substitué en position 5 par une fonction nitro indispensable à l'activité antibiotique (figure 32).

2. MECANISME D'ACTION

2.1. Activation de l'antibiotique

Les nitrofuranes acquièrent leur activité antibactérienne après la réduction enzymatique de leur fonction nitro, catalysée par des réductases bactériennes, ce qui assure leur spécificité d'action. Ce mécanisme est commun avec les nitroimidazoles (figure 24); la différence réside dans le potentiel réducteur nécessaire pour obtenir les différents intermédiaires, et donc dans les bactéries susceptibles d'activer le produit.

2.2. Activité antibactérienne

Une fois activés métaboliquement, ces antibiotiques inhibent des enzymes impliqués dans la dégradation du glucose et du pyruvate. En outre, certaines de leurs formes réduites possèdent un pouvoir alkylant et pourraient causer des dommages à l'ADN et aux protéines.

2.3. Caractéristiques de l'activité antibiotique

Les nitrofuranes présentent une activité statique aux concentrations thérapeutiques (leur CMB est 2 à 4 fois supérieure à leur CMI, mais ces concentrations ne peuvent pas être atteintes *in vivo*).

Les nitrofuranes présentent un antagonisme avec les fluoroquinolones et une synergie avec les tétracyclines vis-à-vis des coques à Gram (+).

3. RESISTANCE BACTERIENNE

Une réduction de l'activité de la réductase bactérienne confère la résistance croisée à l'ensemble des nitrofuranes. Cette résistance peut être soit chromosomique, soit plasmidique. Par ailleurs, on voit émerger des souches porteuses de plasmides de multirésistance (aminoglycosides et nitrofuranes).

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les nitrofuranes sont actifs sur la plupart des entérobactéries, les coques à Gram (+), certaines anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium*) et *Campylobacter jejuni*.

5. PHARMACOCINETIQUE

La résorption orale des nitrofuranes est complète et rapide. Les taux sériques et tissulaires atteints sont cependant faibles et inférieurs aux concentrations bactéricides, exception faite de l'urine, dans lesquels les nitrofuranes se concentrent suffisamment pour être actifs. En cas d'insuffisance rénale, l'accumulation peut même devenir toxique.

L'élimination des nitrofuranes est rapide ($t_{1/2} = 1/2$ heure): ils sont dégradés dans le foie et le rein.

6. EFFETS SECONDAIRES

Les nitrofuranes sont responsables de nombreux effets secondaires:

- troubles digestifs défavorables à une bonne compliance
- réactions allergiques, généralement de type cutanées
- infiltrations pulmonaires diffuses réversibles
- anémie hémolytique réversible chez les sujets déficients en glucose-6-P-déshydrogénase
- polynévrite lors de traitements prolongés, surtout chez les insuffisants rénaux.

7. INDICATIONS

En raison de leur pharmacocinétique, les nitrofuranes sont réservés exclusivement au traitement ou à la prévention des infections urinaires basses non compliquées.

8. CONTRE-INDICATIONS

Les nitrofuranes sont contre-indiqués chez les femmes enceintes et les insuffisants rénaux.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses des nitrofuranes concernent les effets synergiques ou antagonistes d'associations d'antibiotiques mentionnés au point 2.

10. POSOLOGIE

La posologie par voie orale des nitrofuranes commercialisés est reprise au tableau 23.

tableau 23: posologie des nitrofuranes

	dose journalière
nitrofurantoïne	200-400 mg en 3 ou 4 prises
nifurtoïinol	160-240 mg en 3 ou 4 prises

LES ANTI-MYCOBACTERIES

Les infections à mycobactéries se caractérisent par un développement lent et insidieux et leur diagnostic n'est dès lors souvent établi qu'après plusieurs mois d'évolution. Les infections à mycobactéries connaissent toutefois un nouvel essor chez les malades immunodéprimés (SIDA). La stratégie d'un traitement anti-mycobactérie doit prendre en considération les éléments suivants:

- identification de la mycobactérie en cause (*M. tuberculosis*, *leprae*, atypique)
- sensibilité de la bactérie aux antibiotiques disponibles.

Par ailleurs, le traitement en lui-même doit répondre aux critères suivants:

- association d'antibiotiques pour éviter l'émergence de résistances favorisées par la durée du traitement.
- activité vis-à-vis des formes extra- et intracellulaires
- administration prolongée pour atteindre les foyers profonds et les formes intracellulaires
- administration d'une dose élevée en prise unique car la reproduction bacillaire est lente (> 20 heures)

Le tableau 24 résume les antibiotiques utilisés dans les infections à mycobactéries. Dans la suite du chapitre ne seront envisagées que les molécules particulières à ce type d'infection.

tableau 24: Antibiotiques actifs vis-à-vis des Mycobactéries

	Premier choix	Alternatives
<i>M. tuberculosis</i>	isoniazide pyrazinamide éthambutol rifampicine	tétracycline cyclosérine aminoglycoside
<i>M. leprae</i>	dapsone aldesulfone clofazimine	
M. atypiques	isoniazide rifampicine éthambutol aminoglycoside	macrolide fluoroquinolone

1. TUBERCULOSTATIQUES MAJEURS

Le tableau 25 reprend la posologie et les schémas thérapeutiques des anti-tuberculeux.

tableau 25: traitements anti-tuberculeux (sur base de Levenberg, 1992)

<u>traitement en 9 mois</u>	
mois 1-2: isoniazide + rifampicine ± ethambutol ^{a,b}	
mois 3-9: isoniazide + rifampicine	
<u>traitement en 6 mois</u> (contre-indiqué chez les insuffisants rénaux ou les patients âgés)	
mois 1-2: isoniazide + rifampicine + pyrazinamide ± ethambutol	
mois 3-6: isoniazide + rifampicine	
<u>traitement intermittent</u> (chez les patients suspectés de mauvaise compliance)	
mois 1-2: isoniazide + rifampicine + ethambutol	
mois 3-12: isoniazide + streptomycine* 2x/semaine	
ou isoniazide + rifampicine 2x/semaine	
<u>Posologie</u>	
isoniazide	5 mg/kg/j
ethambutol	25 mg/kg/j pendant 2 mois puis 15 mg/kg/j
pyrazinamide	20-25 mg/kg/j

^a D'autres préconisent l'addition systématique de pyrazinamide

^b La présence d'éthambutol (ou, pour certains auteurs, de streptomycine au lieu d'éthambutol), doit se fonder sur le risque potentiel de résistance aux autres tuberculostatiques, et être guidé par les résultats microbiologiques.

* l'émergence de résistance à la streptomycine a entraîné son remplacement fréquent par l'amikacine.

1.1. Substances à action uniquement tuberculostatiques

1.1.1. Isoniazide

Dérivé de l'acide isonicotinique, l'isoniazide est bactéricide par un mécanisme inconnu contre *M. tuberculosis* et *M. kansasii*.

L'isoniazide est bien absorbé par voie orale. Il diffuse dans les tissus, le liquide céphalo-rachidien et les cavités séreuses, et pénètre dans les macrophages. Sa demi-vie est courte mais variable selon les individus (3 h chez les acétylateurs lents; 1 h 30 chez les acétylateurs rapides). Le phénotype ne semble pas influencer l'efficacité du produit mais bien la fréquence des effets secondaires: les acétylateurs lents sont davantage sujets à la polynévrite périphérique tandis que les acétylateurs rapides souffrent plus souvent d'hépatotoxicité.

L'isoniazide présente plusieurs interactions médicamenteuses. Sa biotransformation est stimulée par l'alcool tandis que l'isoniazide inhibe la métabolisation des phénytoïnes. Par ailleurs, les anti-acides à base de sels d'aluminium réduisent l'absorption digestive.

1.1.2. Pyrazinamide

Il s'agit d'un analogue de la nicotinamide qui exerce une activité bactéricide vis-à-vis de *M. tuberculosis* uniquement à pH acide.

Le médicament est rapidement résorbé par voie orale et diffuse très largement dans l'organisme, y compris le système nerveux central. Il est éliminé par filtration glomérulaire.

La pyrazinamide est toxique pour le foie. En réduisant l'excrétion d'acide urique, elle peut occasionnellement entraîner des crises de goutte.

1.1.3. Ethambutol

L'éthambutol est un dérivé de l'éthylène-diamine qui exerce une activité bactériostatique vis-à-vis de *M. tuberculosis* et *M. kansasii*.

L'éthambutol est bien résorbé par voie orale et se distribue de façon variable selon les organes. Il est éliminé par voie rénale, ce qui justifie une adaptation de la posologie chez les insuffisants rénaux.

Généralement bien toléré (à part une toxicité oculaire pouvant justifier un examen régulier du fond de l'oeil), l'éthambutol est volontiers associé aux autres antituberculeux quoique son activité propre soit faible.

1.2. Antibiotiques à action tuberculostatique

Il s'agit des aminoglycosides (principalement streptomycine et amikacine), de la rifampicine et des fluoroquinolones (action inconstante). Voir les chapitres correspondants.

2. ANTILEPREUX

La posologie des antilépreux est reprise au tableau 26.

tableau 26: posologie des antilépreux

dapsone	50-100 mg/j pendant 2 ans
aldesulfone	330 mg/j
clofazimine	100-300 mg toutes les 4 semaines

2.1. sulfones

Ce groupe de produits englobe la dapsone et l'aldésulfone. Ils sont résorbés lentement mais leur demi-vie est longue (24 h). Ils causent fréquemment des nausées graves et de l'anorexie. Chez les insuffisants en glucose-6P-déshydrogénase, ils induisent presque systématiquement une hémolyse.

2.2. Clofazimine

Il s'agit d'un colorant phénazinique doué d'une grande capacité d'accumulation dans les cellules (demi-vie de 2 mois en raison de sa libération lente depuis le milieu intracellulaire). Son effet ne se manifeste qu'après 2 mois de traitement.

3. ANTIBIOTIQUES DIRIGES CONTRE LE MAC (*Mycobacterium avium & complex*)

Avec l'épidémie de SIDA surviennent des surinfections bactériennes occasionnées par des agents pathogènes opportunistes qui n'atteignent en principe pas l'individu sain, car ses défenses immunitaires suffisent à les éradiquer. Le MAC, qui inclut *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium intracellulare*, fait partie de ces agents et cause des infections intracellulaires disséminées

Etant donné la faible sensibilité de ces germes aux antituberculeux majeurs, la tendance actuelle est d'y ajouter des antibiotiques à accumulation intracellulaire importante, tels que la rifampicine, les nouveaux macrolides ou les fluoroquinolones. Les polythérapies évitent l'émergence de résistance, fréquentes dans les traitements au long cours (tableau 27).

tableau 27: traitement des infections à MAC

Premier choix : clarithromycine* ou azithromycine + ethambutol ou clofazimine

Alternative: ciprofloxacine + ethambutol + rifampicine + clofazimine ou amikacine ou les deux en absence de réponse après 4 semaines

* ne pas utiliser rifampicine et clarithromycine en association en raison de l'effet inducteur de la première sur le métabolisme de la seconde.

Posologie

clarithromycine	500 mg - 1 g 2X/jour
azithromycine	500 mg - 1 g 1X/jour
ethambutol	15 mg/kg 1X/jour
clofazimine	100 mg/kg 1X/jour
rifampicine	10 mg/kg 1X/jour
ciprofloxacine	750 mg 2X/jour
amikacine	7.5 mg/kg 1X/jour

PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS BACTERIENNES

CAUSES D'ECHEC DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

Même si tous les antibiotiques se sont montrés actifs avant leur commercialisation, il existe des situations où l'infection persiste, s'aggrave ou rechute. Ces échecs peuvent être liés à des facteurs d'origine variée dont certains seulement peuvent être évités par une approche thérapeutique plus rationnelle.

1. FAUX ECHECS

Les faux échecs sont liés au choix d'un traitement inactif sur le pathogène en cause. Ils peuvent trouver leur origine dans plusieurs situations:

- les erreurs de diagnostic conduisent à l'utilisation d'antibiotiques inactifs contre le germe infectant, mais aussi parfois à une antibiothérapie injustifiée en absence d'infection bactérienne!
- la présence d'une pathologie sous-jacente non influencée par un traitement antibiotique peut expliquer la persistance de symptômes, même lorsque l'infection est maîtrisée. Par exemple, un cancer bronchique peut être responsable d'une opacité radiologique résiduelle lorsque une pneumonie a été bien soignée.
- une impatience injustifiée en absence de résultats immédiats peut parfois inciter à arrêter le traitement prématurément, alors que la plupart des infections demandent 5 à 8 jours d'antibiothérapie.
- des intolérances médicamenteuses peuvent donner lieu à des symptômes qui laissent penser que l'infection persiste (fièvre, hyperleucocytose, augmentation de la vitesse de sédimentation).
- l'inactivation de l'antibiotique avant son administration peut se produire notamment par la perfusion simultanée de plusieurs médicaments capables de former des complexes inactifs (aminoglycoside + héparine, par exemple).

2. ECHECS LIES AU MALADE

Les échecs liés au malade proviennent soit d'un terrain particulier propice au développement d'une infection, soit d'un sous-dosage du médicament consécutif à un défaut d'absorption.

2.1. Terrain propice aux infections

Les immunodéprimés sont prédisposés aux infections mais sont aussi susceptibles de développer des infections particulières, notamment à germes intracellulaires normalement éradiqués par les défenses de l'hôte. De plus, ils présentent souvent des infections multiples et des risques de surinfections. Ils nécessitent dès lors des traitements antibiotiques prolongés et reçoivent souvent une combinaison d'antibiotiques pour éviter l'émergence de souches résistantes.

Par ailleurs, les prothèses et corps étrangers (cathéters, sondes, prothèses orthopédiques ...) s'infectent facilement, d'une part, parce qu'ils inhibent l'activité microbicide des polymorphonucléaires, et, d'autre part, parce qu'ils se couvrent d'un biofilm qui prévient l'accès des antibiotiques. La mauvaise pénétration des antibiotiques dans le foyer infecté rendra difficile tout traitement efficace et il faudra généralement retirer la source d'infection.

2.2. Sous-dosage de l'antibiotique

La quantité d'antibiotique biodisponible peut être insuffisante malgré la prescription d'une dose correcte pour différentes raisons:

- une mauvaise compliance se rencontre fréquemment dans la pratique de ville. Elle est favorisée par les médicaments nécessitant des prises multiples ou induisant des effets secondaires.
- une résorption insuffisante peut survenir suite à une perfusion intraveineuse mal faite, à un collapsus lors d'une injection intramusculaire, ou encore à des troubles digestifs (vomissements, diarrhée) pour une administration orale.
- une interaction médicamenteuse modifiant la biodisponibilité ou le métabolisme (coadministration de la phénytoïne et d'une tétracycline, ou de fluoroquinolone et d'anti-acide, par ex.)

3. ECHECS LIES A L'ANTIBIOTIQUE

Les échecs pharmacologiques tiennent à une incapacité de l'antibiotique soit à pénétrer en concentration suffisante au site infecté, soit à y exprimer son activité.

3.1. Défaut de pénétration

La pénétration d'un médicament dans les liquides et tissus de l'organisme dépend de ses caractères physicochimiques et, principalement, de sa liposolubilité qui assure sa diffusion à travers les membranes. La sélection d'antibiotiques ne présentant pas les caractères pharmacocinétiques voulus entraîne une inadéquation du traitement. En effet, le traitement des infections localisées dans des compartiments peu accessibles (système nerveux central, endocarde, os nécrosé, ...) requiert en effet un antibiotique diffusible (macrolide, β -lactame, fluoroquinolone, par exemple) et bien sûr actif contre le

germe en cause. D'autre part, le traitement des infections intracellulaires nécessite un antibiotique capable de s'accumuler dans les cellules (macrolides, fluoroquinolones, lincosamides, tétracyclines, et, dans des modèles de cellules en culture, glycopeptides).

Une incapacité de l'antibiotique à rejoindre la bactérie peut aussi se rencontrer en présence d'un foyer purulent clos (abcès, collection purulente en amont d'un calcul du cholédoque ou de l'uretère, sténose bronchique). A l'effet obstruction se surajoutent souvent des facteurs potentiellement inhibiteurs de l'activité des antibiotiques: baisse du pH, accumulation de matériel purulent, corps étrangers.

3.2. Inactivation *in situ*

Même lorsque l'antibiotique parvient en quantité adéquate au site d'infection, son activité peut être inhibée par des facteurs d'environnement:

- une liaison au matériel purulent inactive aminoglycosides et polymyxine, tandis qu'une liaison des pénicillines et des tétracyclines à l'hémoglobine rend ces antibiotiques moins efficaces au niveau d'un hématôme.
- une baisse de la pression partielle en oxygène dans des abcès ou des suppurations intra-abdominales cause une réduction de l'activité des aminoglycosides, dont le mécanisme de pénétration dans les bactéries requiert de l'oxygène.
- une acidification urinaire est défavorable à l'action des aminoglycosides, macrolides et lincosamides, tandis qu'une alcalinisation diminue l'activité des nitrofuranes et tétracyclines.
- -l'excrétion de molécules inactivant les antibiotiques par les bactéries est illustrée par l'hydrolyse *in situ* des β -lactames par les β -lactamases.

4. ECHECS LIES AU MICROBE

Les échecs liés au microbe proviennent de l'absence d'activité de l'antibiotique sur celui-ci (c'est-à-dire la résistance bactérienne). Celle-ci peut être constitutive mais peut aussi, de façon plus incidieuse, se manifester en cours de traitement. L'établissement d'un diagnostic bactériologique et d'un antibiogramme devraient permettre d'éviter les échecs de ce type, mais de nombreuses difficultés subsistent qui peuvent remettre en cause la valeur prédictive des tests de laboratoire:

- une erreur d'identification du pathogène reste possible lorsque les tests sont insuffisamment spécifiques ou que le pathogène en cause est difficile à mettre en évidence ou à cultiver (mycobactérie, par exemple). Il est parfois compliqué également d'identifier le germe causant l'infection au milieu d'une flore commensale (par exemple, *S. epidermidis* dans une frottis cutanée n'est pas toujours pathogène).
- certaines bactéries dites persistantes ou quiescentes peuvent survivre pendant de très longues périodes dans des sites peu accessibles aux antibiotiques avec un métabolisme ralenti. Ceci les rend insensibles aux antibiotiques qui n'agissent que sur les métabolismes actifs.

- l'acquisition de résistance en cours de traitement est devenue un problème préoccupant. Elle se rencontre lorsque l'exposition de la bactérie à l'antibiotique induit l'expression de mécanismes de résistance. L'exemple le plus démonstratif est constitué par les β -lactames qui induisent l'expression de β -lactamases. Le phénomène est cependant beaucoup plus général puisqu'une résistance inductible est documentée aussi vis-à-vis des glycopeptides, et des macrolides.
- les surinfections ou substitutions de flore surviennent facilement lorsque l'antibiotique utilisé est actif sur les bactéries commensales, favorisant la sélection d'espèces qui lui sont naturellement résistantes. Ainsi, un traitement aux lincosamides peut causer une colite à *Clostridium difficile*. De même, les céphalosporines peuvent faire éclore des surinfections à *E. faecalis*. Enfin, le traitement à l'ampicilline d'une infection urinaire peut conduire à l'éradication de *E. coli*, mais peut aussi sélectionner des *Klebsiella pneumoniae* préexistants.
- l'effet inoculum peut décroître l'efficacité de certains antibiotiques. C'est le cas par exemple pour les β -lactames, dont la CMI augmente avec l'inoculum bactérien. Un échec peut donc survenir par sous-dosage dans le cas de foyers infectieux à haut inoculum (infections abdominales, par exemple).
- un phénomène de tolérance peut aussi s'établir lors d'un traitement aux β -lactames. Il s'accompagne d'une perte du pouvoir bactéricide mais d'un maintien du pouvoir bactériostatique et se rencontre principalement chez *S. aureus*.

L'ensemble de ces considérations doit inciter à la prudence et au contrôle de l'efficacité des traitements antibiotiques. L'établissement d'un antibiogramme, une mesure des concentrations sériques en antibiotique, et, éventuellement du titre bactéricide du sérum, peuvent être d'une aide précieuse au clinicien.

PROPHYLAXIE ANTIBIOTIQUE

1. DEFINITION

La chimioprophylaxie consiste en l'administration d'un antibiotique (ou d'un antiviral, antifongique ou antiparasitaire) dans le but de prévenir le développement éventuel d'une infection. Elle se justifie par le fait que l'éradication des bactéries est d'autant plus facile que l'inoculum est plus petit et donc que l'antibiotique est donné précocément.

Par définition, la prophylaxie ne couvre que des périodes courtes autour d'une situation ou d'un acte à risque d'entraîner une infection.

La prophylaxie représente environ 1/3 de la consommation des antibiotiques en milieu hospitalier. Cette pratique, même si elle se justifie souvent, comporte des inconvénients non négligeables (risque d'émergence de résistance, possibilité d'effets secondaires, coût élevé) et il convient d'évaluer dans chaque cas le bénéfice potentiel en terme de morbidité (efficacité réelle à prévenir des infections par rapport aux inconvénients inhérents à leur utilisation (effet secondaire, résistance, coût,...)). En effet, des mesures d'hygiène peuvent aussi contribuer à diminuer le risque d'infection et peuvent utilement remplacer la prophylaxie antibiotique dans certains cas.

2. SITUATIONS JUSTIFIANT UNE CHIMIOPROPHYLAXIE

La prophylaxie se justifie d'une part au cours d'actes chirurgicaux et d'autre part, dans certaines situations médicales particulières.

2.1. Prophylaxie liée à des actes chirurgicaux

Le but est d'empêcher le développement d'infections postopératoires. On distinguera:

- la chirurgie propre: incision sur terrain propre primitivement fermée, non drainée, non traumatique et non enflammée (ex: chirurgie cardiovasculaire, neurochirurgie)
- la chirurgie propre contaminée: ouverture d'appareils colonisés par une flore commensale non pathogène (ex: chirurgie des voies respiratoires, digestives ou génito-urinaires)
- la chirurgie contaminée: plaies traumatiques récentes ou ouverture de tractus infectés (ex: tube digestif, voies génito-urinaires)
- la chirurgie dite sale: plaies traumatiques souillées, viscères perforés, contamination fécale, présence de corps étrangers.

Le tableau 28 donne les principales indications et caractéristiques des traitements prophylactiques à mettre en oeuvre. On remarque qu'à chaque type de chirurgie correspond un risque d'infection différent et des bactéries différentes. Ceci doit permettre de déterminer la nécessité de l'antibioprophylaxie et la nature des

antibiotiques à utiliser. Ce sont les infections viscérales et systémiques qui seront essentiellement visées par la prophylaxie antibiotique.

2.2. Prophylaxie chez les patients anormalement sensibles aux infections

Les principales indications sont celles d'une sensibilité anormale aux infections ou celles d'un risque vital si une infection se développait. Le tableau 29. donne un résumé de ces situations et des agents classiquement recommandés. Cependant, l'évolution rapide des connaissances dans ce domaine ainsi que l'évolution dans l'épidémiologie des agents impliqués et les changements de sensibilité exige de vérifier régulièrement l'adéquation de ces recommandations.

Les autres prophylaxies anti-bactériennes, et en particulier la prophylaxie chez les voyageurs, ne sont pas recommandables en raison du risque important d'émergence de résistance (ceci ne concerne bien sûr pas les infections parasitaires ou les situations à risque exceptionnel).

Le traitement antibactérien prophylactique au cours de la grossesse ne se justifie pas.

Tableau 28. : Prophylaxie liée à des actes chirurgicaux

type d'intervention		pathogène	antibiotique	dose
<u>chirurgie propre</u>	cardio-vasculaire	Staphylocoque	céphalosporine I ou pénicilline résistante aux β-lactamases ou vancomycine	2 g préopératoire puis si nécessaire 1 g 3x/j, 24 à 48h 100 mg/kg/24h en 4 doses, max 24 à 48h 1 g IV préopératoire
	orthopédique	Staphylocoque	céphalosporine I ou pénicilline résistante aux β-lactamases ou vancomycine	1.5-2 g préopératoire puis 1 g 3x/j, ≤ 24h 100 mg/kg/24h en 4 doses, ≤ 24h 1 g IV préopératoire
	neurologique	Staphylocoque	céphalosporine I vancomycine	1 à 2 g IV préopératoire 15 mg/kg préopératoire puis 10 mg/kg 3x/j, ≤ 24h
<u>chirurgie contaminée</u>	bouche, pharynx bronches, poumons	Coques Gram (+)	céphalosporine I	1.5-2 g préopératoire puis 1 g 3x/j, ≤ 24h
		Coques Gram (+) Entérobactéries Haemophilus influenzae Pneumocoque	céphalosporine I	1.5-2 g préopératoire puis 1 g 3x/j, ≤ 24h
	oesophage	Staphylocoque	céphalosporine I	1.5-2 g préopératoire puis 1 g 3x/j, ≤ 24h
		Entérobactéries Anaérobies		
	estomac, duodénum	Coques à Gram (+) Entérobactéries	céphalosporine I	1.5-2 g préopératoire puis 1 g 3x/j, ≤ 24h
	voies biliaires	Entérobactéries Entérocoques Clostridium	céphalosporine I	1.5-2 g préopératoire ≤ 24h
	colon, rectum	Entérobactéries	Céphalosporine I ou II + métronidazole (ou céfoxitine) + néomycine <i>po</i> + érythromycine <i>po</i>	1 g 1 g 1 g, à 13, 14 et 23h la veille
	appendicectomie	Entérobactéries Anaérobies	Céphalosporine I ou II + métronidazole (ou céfoxitine)	1 g préopératoire
	urologie	SI urine infectée Entérobactéries Entérocoques Streptocoques B Anaérobies	antibiogramme céphalosporine I	1.5-2 g préopératoire puis 1 g 3x/j, ≤ 24h
	décontamination digestive	Gram (-)	néomycine <i>po</i> + polymyxine <i>po</i>	

N.B.: Pour toute prophylaxie chirurgicale, on administrera une dose préopératoire adéquate. Si nécessaire, on donnera des doses supplémentaires en préopératoire, toutes les 2 demi-vies de l'antibiotique pour maintenir un taux suffisant durant toute l'opération.

Tableau 29. : Prophylaxie chez les patients sensibles aux infections

type de patient	pathogène		antibiotique	dose
• neutropénique et patient immunodéprimé			néomycine + colistine ou triméthoprim + sulfaméthoxazole ou norfloxacine ou ciprofloxacine	4 x 0.5 g + 4 x 1.5 Mio 160 mg + 800 mg 3x/j 400 mg 2-3x/j 500 mg 2x/j
• nouveau-né (gonococcie oculaire)	Gonocoque Gonocoque, Chlamydia		AgNO ₃ érythromycine 0.5 % ou tétracycline 1 %	application locale application locale
• prévention de l'endocardite, en cas d'intervention au niveau de:				
- sphères ORL, stomato, respiratoire, digestive haute	Streptocoque	<u>risque moyen:</u>	amoxicilline <i>po</i> ou clindamycine <i>po</i> ou clarithromycine <i>po</i>	2 g 1 h avant 600 mg 1 h avant 500 mg 1 h avant
		<u>haut risque:</u>	amoxicilline <i>im/iv</i> + gentamicine <i>im</i> puis amoxicilline <i>im</i>	2 g, ½ h avant 1.5 mg/kg, ½ h avant
- sphère cutanée			oxacilline <i>po</i> ou céphalosporine I <i>po</i>	2 g 6h après 2 g à répéter
- sphères intestinale, biliaire, urogénitale	Staphylocoque Entérocoques	<u>risque moyen</u>	:amoxicilline <i>po</i> ou ampicilline <i>po</i> ou vancomycine <i>iv</i> + gentamicine <i>im</i>	3 g 1h avant 2 g ½ h avant 1 g ½ h avant 1.5 mg/kg ½ h avant
		<u>haut risque</u>	amoxicilline <i>im/iv</i> + gentamicine <i>im</i> amoxicilline <i>im</i>	2 g ½ h avant 1.5 mg/kg, ½ h avant 2 g 6h après

TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES

Ce chapitre examine brièvement le traitement des infections bactériennes des différents systèmes de l'organisme, basé sur la connaissance des germes susceptibles de les causer et sur les propriétés des antibiotiques examinés dans les chapitres précédents. Il faut bien sûr garder à l'esprit que d'autres agents infectieux que les bactéries peuvent être responsables d'infections (virus, parasites, champignons), même s'ils ne sont pas évoqués ici. Chaque paragraphe est assorti d'un tableau récapitulatif donnant les antibiotiques de choix. Ces tableaux se veulent des guides mais ne sont en aucun cas exhaustifs. De plus, il faut bien garder en mémoire l'évolution rapide qui caractérise le monde bactérien et qui remet dès lors sans cesse en question l'efficacité des traitements appliqués.

1. INFECTIONS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les principes généraux du traitement des infections du système nerveux central sont largement dictés par trois considérations:

1. la difficulté d'accès des médicaments dans ce compartiment de l'organisme: il faut utiliser des antibiotiques capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. L'accès au tissu cérébral lui-même est difficile à déterminer et la concentration du médicament dans le liquide céphalo-rachidien n'est pas toujours prédictive de sa concentration dans le parenchyme cérébral.
2. la gravité des infections localisées au niveau du système nerveux central; il faut sélectionner des antibiotiques bactéricides.
3. le fait que l'activité bactéricide peut être réduite en présence d'un matériel purulent abondant (tension en O₂ diminuée localement) ou en raison d'une acidification du liquide céphalo-rachidien.
4. Les antibiotiques de choix dans les principales infections du système nerveux central sont repris sous forme résumée au tableau 30.

1.1. Abscesses cérébraux

Les abcès cérébraux sont le plus souvent causés par une flore polymicrobienne mixte aérobie et anaérobie (entérobactéries, streptocoques, staphylocoques, ainsi que diverses espèces de bactéries anaérobies strictes).

Vu la difficulté d'isoler les bactéries, le traitement des abcès sera souvent empirique: la pénicilline G à forte dose était souvent recommandée pour son activité contre les streptocoques et les anaérobies. (Cependant une résistance de ces espèces

à la pénicilline est plus fréquemment rencontrée actuellement). Une alternative plus adéquate consiste en l'administration de céphalosporines de 3° ou de 4° génération [qui couvrent mieux les Gram (+) et également les Gram (-), y compris *Pseudomonas*], associées à un anti-anaérobie (5-nitroimidazoles). Dans les situations où l'on suspecte la présence de *S. aureus* (en particulier de souches multi-résistantes (MRSA), l'adjonction de vancomycine peut être indiquée.

Exceptionnellement, certains germes sont susceptibles de causer un abcès cérébral sur des terrains particuliers (patients immunodéprimés): *Toxoplasma*, *Nocardia*. Le traitement à appliquer sera fonction du microorganisme en cause, qui doit être déterminée dans chaque cas, étant donné la large gamme des agents pathogènes potentiels.

1.2. Méningites

Les germes responsables des méningites diffèrent en fonction de l'âge du patient. La liste ci-dessous reprend les plus courants d'entre eux:

- les streptocoques du groupe B (*Streptococcus agalactiae*) sont surtout responsables de méningites chez les nouveau-nés. Ils sont généralement sensibles à l'ampicilline, combinée éventuellement à un aminoglycoside (habituellement la gentamicine).
- les méningocoques (*Neisseria meningitidis*) sont les agents des méningites chez les enfants et jeunes adultes. La pénicilline G constitue l'antibiotique de premier choix.
- les pneumocoques (*Streptococcus pneumoniae*) sont la principale cause de méningite chez l'adulte. De plus en plus fréquemment résistants à la pénicilline, ils sont efficacement traités par une céphalosporine de 3° génération seule ou éventuellement en association avec un glycopeptide (vancomycine).

D'autres germes peuvent moins couramment causer des infections méningées:

- *Listeria monocytogenes* n'est pas couvert par les céphalosporines de 3° génération. On utilisera dans ce cas la pénicilline G, l'ampicilline (éventuellement en association à un aminoglycoside) ou, en alternative, le cotrimoxazole.
- *Haemophilus influenzae* est souvent producteur de β -lactamases (environ 20% des souches d'*Haemophilus influenzae* isolées en Belgique). On préférera donc généralement une céphalosporine de 3° génération. (A noter cependant que le nombre de méningites à *H. influenzae* a diminué de façon drastique depuis le recours systématique à la vaccination chez l'enfant en bas âge depuis 1995).
- les Gram (-) sont rarement responsables de méningites. Une céphalosporine de 3° ou de 4° génération (associée à un aminoglycoside) pourra convenir même à l'éradication de *Pseudomonas aeruginosa*.

1.3. Encéphalites

Les encéphalites d'origine bactérienne sont relativement rares. On peut les rencontrer comme complication d'une tuberculose, d'une listériose ou d'une maladie de Lyme mal soignées.

2. INFECTIONS DE LA PEAU ET DES TISSUS MOUS

La peau possède une flore commensale de *S. epidermidis*, *Propionibacterium acnes* et corynébactéries. Pour qu'il y ait infection, il faut que ces germes - ou d'autres mis en contact avec la peau - pénètrent la peau et infectent les tissus sous-cutanés. Les infections à Gram (+) répondront bien à un traitement aux β -lactames. Les surinfections par Gram (-) ou anaérobies nécessiteront une antibiothérapie différente: céphalosporine de 3^e génération pour les premiers; lincosamides ou nitroimidazoles pour les seconds (tableau 31).

Dans le cas particulier de l'acné, une tétracycline ou un macrolide seront efficaces. Les manifestations cutanées d'une infection à *Borrelia burgdorferi* (érythème migrant) peuvent être traitées par une tétracycline, un macrolide ou une β -lactame. Le traitement anti-infectieux des brûlures est hautement spécialisé mais implique un traitement local à base de sulfadiazine ou d'un sel d'argent pour prévenir la colonisation bactérienne des territoires affectés.

3. INFECTIONS OCULAIRES

Les infections oculaires peuvent être classées en infections superficielles de l'oeil et de ses annexes d'une part, et en infections du globe oculaire, d'autre part. Toutes peuvent néanmoins mettre la vue du patient en danger.

Généralement, on appliquera un antibiotique localement par voie externe (voir tableau 32). La notion de sensibilité bactérienne dans ce cas est très relative vu les hautes concentrations locales atteintes. L'administration intraoculaire (endophtalmie par exemple) est à éviter avec les antibiotiques toxiques (aminoglycosides, par exemple), vu les concentrations élevées et la longue rétention des molécules.

4. INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES (NEZ-GORGE-OREILLES)

L'infection des voies respiratoires supérieures survient lorsque les sécrétions produites sont retenues par l'obstruction du conduit chargé de les évacuer. Etant donné que les voies respiratoires supérieures sont en contact direct avec l'atmosphère, les infections seront causées par des germes aériens, c'est-à-dire, dans la plupart des cas, des virus. Néanmoins, l'inflammation locale peut favoriser la multiplication des bactéries qui causent alors une surinfection. Le traitement des infections des voies respiratoires supérieures devra veiller avant tout à rétablir le drainage des sécrétions, puis à réduire l'inoculum bactérien (voir tableau 33).

Etant donné l'usage souvent irraisonné des antibiotiques qui a été fait dans le cas des infections respiratoires (souvent d'origine virale, comme mentionné précédemment, une proportion non négligeable d'espèces bactériennes infectantes est

devenue résistante aux antibiotiques. Ainsi, une proportion importante des *S. pneumoniae* sont résistants soit à la pénicilline et aux autres β -lactames (environ 15%) aux macrolides (35- 40%), soit aux tétracyclines (30%), soit au cotrimoxazole (10-15%). 10 à 20% des *Haemophilus* sont résistants à l'ampicilline ou aux tétracyclines et 30 à 50% sont résistants aux macrolides; plus de plus de 80% des souches de *Moraxella catarrhalis* sont devenus insensibles aux pénicillines. Par contre, les streptocoques du groupe A sont à ce jour encore sensibles aux pénicillines. Les raisons d'un échec thérapeutique seront donc souvent à rechercher dans la présence de souches résistantes. De façon générale, les macrolides ne constituent plus une alternative de choix en Belgique à cause des résistantes fréquentes (les kétolides pourraient apporter une réponse partielle à ce problème). Les β -lactames peuvent encore être utilisées à doses élevées contre les souches de *S. pneumoniae* résistant par mutation des PBP ou en combinaison à l'acide clavulanique contre les producteurs de β -lactamases.

A titre illustratif, le tableau ci-dessous donne le pourcentage de souches résistantes actuellement parmi les bactéries le plus fréquemment mises en cause dans les infections respiratoires.

Pourcentage de résistance ds bactéries responsables d'infections respiratoires en Belgique

	β -lactames	macrolides	tétracyclines	cotrimoxazole
<i>S. pneumoniae</i>	15 % ^a	37 % ^c	33 %	20-50 %
<i>H. influenzae</i>	25 % ^b	peu sensible		
<i>M. catarrhalis</i>	70 –90 % ^b			
<i>S. pyogenes</i>		~ 10 ^d		

^{a.} résistance de niveau intermédiaire, par mutation des PBP; les β -lactames restent actives contre ces souches si on augmente les doses de façon appropriée.

^{b.} résistance par production de β -lactamases; les β -lactames sont inactives si on ne les associe pas à un inhibiteur de β -lactamases

^{c.} résistance par mutation du ribosome, très rarement inductible. Tous les macrolides sont inactifs; les kétolides gardent une certaine activité vis-à-vis des souches dont le niveau de résistance n'est pas trop élevé.

^{d.} résistance souvent médiée par efflux: les macrolides à 16 atomes et les kétolides restent actifs.

Pharyngites et laryngites sont généralement d'origine virale et il faut résister à l'idée de traiter systématiquement avec un antibiotique. Ceci est particulièrement le cas des pharyngites associées à une infection par *Influenza*, adenovirus, *Herpes simplex*, ou associées à la mononucléose. En Belgique, on estime que 2/3 des pharyngites sont d'origine virale. Les streptocoques sont présents dans 30 % des cas, mais seulement 1/3 des patients porteurs présentent des signes d'infection active. Les pharyngites bactériennes typiques (pharyngites streptococciques (*S. pyogenes*), angine de Vincent [flore mixte], angine diphtérique [chez les sujets non vaccinés], angine à *Chlamydia*) peuvent justifier une antibiothérapie en cas de signes cliniques importants et chez les patients à risque*.

* il s'agit des catégories de patients suivantes: anamnèse de rhumatisme articulaire aigu, immunodépression, récurrence (plus de 5 pharyngites / an), patients en contact avec une épidémie de streptocoques dans une communauté fermée ou porteurs d'un syndrome toxique (fièvre importante).

L'épiglottite constitue une urgence thérapeutique en raison des risques d'obstruction respiratoire. Cette infection, causée par *Haemophilus influenzae*, se rencontre le plus souvent chez les jeunes enfants (2-4 ans) et peut s'accompagner d'une bactériémie. Cependant, l'épiglottite, tout comme la méningite à *Haemophilus influenzae*, a quasiment disparu depuis la systématisation de la vaccination par le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* B chez l'enfant en bas âge. Le traitement visera à assurer une ventilation adéquate (trachéotomie éventuelle) et à éliminer les bactéries. Etant donné la proportion élevée de souches résistantes, on administrera généralement une céphalosporine de 3^e génération.

Les sinusites sont dues à la contamination des sinus, le plus souvent via l'ostium. L'agent infectant est dans 50% des cas un *Streptococcus pneumoniae* ou un *Haemophilus influenzae*, mais il peut s'agir aussi d'un *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* ou d'un Gram (-). En outre, chez l'adulte, des anaérobies sont associés à ces germes dans 6% des cas surtout pour les formes chroniques. Pour une efficacité la plus large possible, on aura intérêt à choisir un antibiotique actif à la fois sur les streptocoques et les *Haemophilus*. En pratique, cela signifie qu'une aminopénicilline doit être préférée à un macrolide (auquel *Haemophilus* est souvent résistant) ou à une tétracycline (qui couvre mal les Streptocoques).

Les otites externes proviennent généralement d'une infection par la flore cutanée (*S. aureus*, corynebactéries) mais parfois aussi par une bactérie invasive (*Pseudomonas*).

Les otites de l'oreille moyenne sont fréquentes chez les enfants. Selon certains, elles seraient liées ou tout le moins favorisées par une anomalie anatomique de la trompe d'Eustache qui favorise, particulièrement chez l'enfant, l'obstruction, et donc l'infection, en amont de ce conduit. Les otites guérissent spontanément dans 85 % des cas (un traitement symptomatique de la douleur suffit). Il faut cependant surveiller leur évolution et les soigner correctement car elles peuvent éventuellement entraîner des séquelles auditives (diminution de l'ouïe) à moyen et plus long terme. Les germes les plus fréquents sont *S. pneumoniae*, les streptocoques du groupe A, *Haemophilus influenzae* (fréquent chez l'enfant de moins de 5 ans), *Moraxella* et *S. aureus* (fréquent chez l'enfant de moins de 3 mois), qui répondent dans l'ensemble à un traitement par une aminopénicilline. Vis-à-vis de pneumocoques à sensibilité intermédiaire, la dose d'amoxicilline sera augmentée de 40 à 80 mg/kg en 3 administrations par jour. Les otites (et autres infections de la sphère ORL) à *Haemophilus influenzae* type B font courir un risque de méningite chez l'enfant. Une vaccination est donc proposée depuis quelques années. (cf. remarques supra)..

5. INFECTIONS DES VOIES RESPIRATOIRES INFÉRIEURES

L'appareil respiratoire constitue une importante surface d'échange entre le milieu extérieur et l'organisme, ce qui le rend vulnérable aux agents infectieux. Des moyens de défense assurent toutefois la stérilité des voies aériennes sous-glottiques: filtration de l'air, toux, activité mucociliaire, activité phagocytaire des macrophages et des polymorphonucléaires, sécrétions pulmonaires, immunité humorale et cellulaire. C'est le plus souvent un déficit transitoire dans ces moyens de défense qui conduit à l'infection respiratoire basse.

Les bronchites aiguës sont généralement d'origine virale mais peuvent s'accompagner de surinfections bactériennes par *Haemophilus* et *Streptococcus*. Elles sont plus rarement causées primitivement par des bactéries telles que *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* ou *Chlamydia pneumoniae*.

Les bronchites chroniques sont accompagnées de lésions oedémateuses et fibrosantes et d'hypersécrétion muqueuse. Elles se développent à la faveur de facteurs comme le tabagisme, l'alcoolisme, l'obstruction bronchique ou l'infection virale. Les germes infectants observés lors de périodes d'exacerbation sont assez stéréotypés: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* (plus rarement *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter* en particulier chez les patients soumis à plusieurs cures d'antibiotiques).

Le traitement antibiotique des bronchites peut se concevoir de la façon suivante:

- a) Pour une bronchite aiguë, on préconisera le plus souvent l'abstention thérapeutique, sauf en cas d'altération nette de la fonction respiratoire et si possible sur base d'une documentation bactériologique.
- b) Pour une exacerbation de bronchite chronique, on peut sélectionner une aminopénicilline vue sa meilleure activité anti-Gram (-) que la pénicilline (combinée à un inhibiteur de β -lactamase vu la fréquence de germes producteurs de cet enzyme), le céfuroxime axétil ou le cotrimoxazole. En cas d'échec, on peut éventuellement avoir recours à une fluoroquinolone. Dans ce cas, on préférera une fluoroquinolone de deuxième génération compte tenu de sa meilleure activité que celles de première génération sur les pneumocoques. En tout état de cause, il est difficile de juger de l'efficacité réelle d'un traitement antibiotique de la bronchite, vu l'incidence importante des résiliences spontanées et le rôle critique des facteurs non infectieux.

Les pneumonies peuvent être causées par de nombreuses bactéries. On les classera généralement en pneumonies typiques, à germe extracellulaire, et en pneumonies atypiques, causées soit par des germes intracellulaires (*Legionella*, *Chlamydia*), soit par *Mycoplasma*. *Legionella* et mycobactéries atypiques se retrouvent fréquemment chez les patients immunodéprimés. *Mycobacterium tuberculosis* est un agent de pneumonies à évolution lente.

Le traitement de base repose sur une aminopénicilline pour les germes extracellulaires et un macrolide pour *Legionella*, *Mycoplasma* et *Mycobacterium avium* (les fluoroquinolones peuvent constituer une alternative pour *Legionella*). Chez les sujets à risque, on utilisera une aminopénicilline avec un inhibiteur de β -lactamase ou une céphalosporine de 2° ou 3° génération. Un aminoglycoside peut éventuellement être ajouté lorsque l'on craint la présence de Gram (-), notamment dans les pneumonies sévères nécessitant l'hospitalisation en unité de soins intensifs. De façon générale, les nouvelles fluoroquinolones à spectre très large pourrait offrir une alternative intéressante dans le traitement des pneumonies. Leur introduction est très récente et leur place précise doit donc encore être clairement établie.

Le choix du traitement se fera essentiellement sur base:

- de l'origine de la pneumonie (acquise au domicile ou à l'hôpital), qui peut orienter sur la nature du germe en cause (ainsi, les Gram (-) se retrouvent plutôt dans les pneumonies d'origine hospitalière)
- du type de patient (âge, comorbidité), qui donne un score de gravité à l'infection..

Les recommandations actuelles sont résumées au tableau 34. On peut y voir les recommandations pour le traitement des pneumonies communautaires pour les 4 catégories de patients qui ont été définies, ainsi que le traitement des pneumonies nosocomiales.

Les infections à *Mycobacterium tuberculosis* requièrent, pour leur part, une polyantibiothérapie particulière et au long cours, soit 2 à 3 antibiotiques à choisir parmi isoniazide, éthambutol, rifampicine, pyrazinamide. Des alternatives potentiellement intéressantes mais encore non approuvées consisteraient dans de nouveaux macrolides à accumulation cellulaire importante ou dans les fluoroquinolones.

Les patients atteints de mucoviscidose constituent un cas particulier. Cette maladie génétique se manifeste entre autres par une obstruction pulmonaire chronique qui constitue un terrain propice aux infections bactériennes (*S. aureus*, *H. influenzae* chez le jeune enfant; *Pseudomonas* chez l'adolescent et l'adulte). Ces patients nécessiteront donc des traitements antibiotiques fréquents et prolongés par des produits à large spectre, ce qui favorisera en outre la sélection de souches résistantes. Combiné à la chronicité des traitements, ce développement de résistance rend ces patients de plus en plus difficiles à traiter au fil des années. Chez le jeune enfant, on proposera l'amoxicilline associée à un inhibiteur de β -lactamases. Par la suite, on utilisera une combinaison aminoglycoside + pénicilline anti-pseudomonas, une céphalosporine de 3ème génération ou l'imipénem. Mais il faut aussi rester prêt à agir sur *S. aureus* mal couvert par ces antibiotiques essentiellement tournés vers les Gram (-). L'aztréonam associé à une autre β -lactame anti-Gram (+) a également été proposé chez ces patients. La ciprofloxacine a été envisagée, mais elle n'est pas officiellement recommandée chez les enfants (risque pour les cartilages).

6. INFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

Les endocardites surviennent lorsque, lors d'une bactériémie, des bactéries viennent adhérer puis se multiplier au niveau de l'endocarde valvulaire. Ces infections sont toujours graves. Elles se développent préférentiellement chez des individus présentant une lésion valvulaire cardiaque préexistante ou portant une prothèse valvulaire.

Les microorganismes les plus fréquemment responsables d'endocardites sont les Streptocoques, et plus particulièrement les *Streptococcus viridans*, souvent introduits dans le courant sanguin à partir d'un foyer dentaire. En plus des endocardites causées par d'autres streptocoques d'origine digestive ou urinaire, il existe aussi des endocardites à Staphylocoques (surtout en postopératoire chez les porteurs de prothèse

valvulaire) ou, et plus rarement, à Gram (-) [*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, *Kingella*].

Le traitement des endocardites doit être impérativement bactéricide et prolongé, en raison de la difficulté d'accès des antibiotiques au foyer infectieux. On utilisera généralement une combinaison synergique β -lactame + aminoglycoside par voie intra-veineuse (voir tableau 34). On associera à l'aminoglycoside une pénicilline résistante aux pénicillinases si l'infection est due à un Staphylocoque, et une céphalosporine de troisième génération si elle est due à un bacille Gram (-). Rappelons aussi que les patients atteints de valvulopathies demandent une chimioprophylaxie de l'endocardite lors de tout acte médical susceptible d'entraîner une bactériémie passagère (voir chapitre consacré à la prophylaxie antibiotique).

Les thrombophlébites supuratives sont des inflammations de la paroi veineuse liée à la présence de bactéries dans le sang. L'usage très fréquent en milieu hospitalier de cathéters intravasculaires est fréquemment associé à la présence de phlébite superficielle ou profonde (au site de perfusion du cathéter qu'il s'agisse d'une voie périphérique ou centrale). Les infections de cathéters constituent actuellement une des premières causes de septicémie chez les patients hospitalisés. *Staphylococcus aureus* et *epidermidis* sont les agents causaux dans plus de 2/3 des cas; le 1/3 restant est attribué à des levures appartenant à différentes espèces de *Candida* ainsi qu'à diverses espèces de bactéries à Gram (-). Ces dernières sont souvent des souches cliniques multirésistantes. Le traitement de l'infection à Staphylocoque repose sur une pénicilline anti-staphylocoque ou un glycopeptide (vancomycine). Si des Gram (-) sont mis en évidence, on utilisera une association céphalosporine de troisième génération ou pipéracilline + aminoglycoside ou aztréonam (tableau 35). Par ailleurs, le cathéter infecté doit impérativement être enlevé.

7. INFECTIONS MUSCULOSQUELETTIQUES

Les myosites (infections des muscles squelettiques) sont rares. On peut les séparer en infections localisées purulentes et en infections généralisées non purulentes. Parmi les premières se rangent la pyomyosite à *Staphylococcus aureus*, la gangrène gazeuse à *clostridium perfringens* et la myosite d'origine bactérienne. Parmi les secondes, on trouve plutôt des infections virales ou parasitaires. Le traitement à mettre en oeuvre varie selon les germes en cause, parmi lesquels il faut souligner la présence fréquente de bactéries anaérobies (tableau 36).

Les os sont des tissus très vascularisés, ce qui explique qu'ils puissent être colonisés par des bactéries apportées par le courant sanguin.

Les ostéomyélites aiguës ou chroniques se caractérisent par une réaction inflammatoire suppurative, s'accompagnant d'une dégénérescence des ostéoblastes et d'une hyperactivité des ostéoclastes. Cette atteinte peut passer à la chronicité et son traitement est médico-(antibiotiques) chirurgical (curetage osseux). Elle touche préférentiellement les jeunes enfants.

De même, les arthrites bactériennes conduisent à une destruction du cartilage qui aboutit après une semaine d'évolution à des modifications chroniques. Elles atteignent souvent une seule articulation. Le traitement associe antibiotiques et drainage du liquide purulent.

Les germes en cause dans ces deux types d'infection varient avec l'âge:

- chez le nouveau-né: *Staphylococcus aureus*, streptocoques du groupe B, entérobactéries.
- chez le nourrisson: *Staphylococcus aureus*, Streptocoques du groupe A, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*.
- chez l'enfant: staphylocoque doré, streptocoques des groupes A et B.
- chez le jeune adulte: *Staphylococcus aureus*, *Neisseria gonorrhoeae*, streptocoques des groupes A et B.
- chez l'adulte: *Staphylococcus aureus* (entérobactéries plus rarement).
- Il faut aussi souligner l'existence d'arthrites causées par des germes moins communs (*Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella abortus*, *Salmonella spp.*, *Borrelia burgdorferi*).

Les spondylodiscites sont des infections des disques intervertébraux provenant d'une dissémination bactérienne (généralement, à *Staphylococcus aureus*) à partir d'un autre site infecté ou d'un geste chirurgical. Mal soignées, elles peuvent conduire à des lésions neurologiques (p.ex. : abcès épidural, parésie des membres, méningite).

8. INFECTIONS GASTROINTESTINALES

La gastrite à *Helicobacter pylori* a été récemment reconnue comme la cause principale d'ulcère gastrique et duodénal, ce qui implique que le traitement de cette pathologie répondra beaucoup mieux à un traitement antibiotique approprié combiné à un traitement anti-acide qu'à un traitement antiacide seul (voir tableau 37).

Les gastroentérites sont des infections relativement fréquentes. Elles peuvent être favorisées par des facteurs liés au patient, tels que:

- l'hygiène personnelle
- l'acidité gastrique (qui constitue une barrière chimique aux infections)
- la motilité intestinale (qui module la réabsorption d'eau et de sels et la distribution de la flore)
- la nature de la flore commensale.

On distingue les diarrhées non inflammatoires, généralement dues à une infection de l'intestin grêle et s'accompagnant d'une perte hydrique importante, et les diarrhées inflammatoires, dues plutôt à une infection du colon.

Les gastroentérites peuvent être causées par des bactéries, mais aussi par des virus (dont les rotavirus) ou des parasites. Nous n'envisagerons ici que le cas des infections bactériennes.

Les entérobactéries doivent leur pathogénicité à la combinaison de plusieurs des facteurs suivants:

- adhérence à la muqueuse
- production éventuelle de toxine (exemples: *Vibrio cholera*, *E. coli*, *Clostridium perfringens*, *Yersinia enterocolitica*).
- invasivité de l'épithélium, responsable de l'inflammation (exemples: *Shigella*, *E. coli*).

Les diarrhées non inflammatoires requièrent avant tout une réhydratation. Dans cette catégorie rentrent la diarrhée des voyageurs (*E. coli*), les diarrhées à *Vibrio cholerae*, qui ne s'accompagnent pas de fièvre et d'inflammation. (*Ceci n'est pas correct pour Shigella, Salmonella, et Campylo*, qui sont des entérites de type inflammatoires et invasives !!!)

Les diarrhées inflammatoires (causées par *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* et *Campylobacter*) nécessitent un traitement antibiotique par le cotrimoxazole chez l'enfant ou, chez les adultes, les fluoroquinolones (tableau 37). Un cas particulier est constitué par la colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* qui peut survenir comme complication à un traitement antibiotique qui a déséquilibré la flore intestinale. Dans ce cas, on administrera le métronidazole (premier choix) ou la vancomycine (comme seconde alternative en cas d'échec préalable par un traitement au métronidazole).

9. INFECTIONS DES VOIES URINAIRES

Les infections urinaires correspondent à des entités cliniques très différentes, mais ont pour point commun une culture positive des urines. Elles sont généralement acquises par voie ascendante et les germes en cause reflètent la flore périnéale: *E. coli*, *Proteus spp.*, et, plus rarement, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Staphylococcus*. Cependant, les infections du parenchyme rénal peuvent aussi être d'origine hématogène et peuvent alors être causées par une grande variété de germes parmi lesquels on retrouve plus souvent des staphylocoques. D'une façon générale, la nature des germes rencontrés et leur profil de sensibilité aux antibiotiques) dépend du contexte de l'infection (patient hospitalisé versus ambulant, portage d'une sonde vésicale, antécédent éventuel d'instrumentation endoscopique des voies urinaires pour une pathologie vésicale ou prostatique, cures répétées d'antibiotiques,...etc.).

Le traitement des infections parenchymateuses (pyélonéphrites) requiert des antibiotiques bactéricides, diffusant dans le tissu rénal et dans l'urine (tableau 38). Répondent à ces critères le cotrimoxazole et les fluoroquinolones les amino-, carboxy- et uréido-pénicillines combinées aux inhibiteurs de β -lactamases, les céphalosporines de deuxième ou de troisième génération, la témocilline et les monobactames. Le choix dépendra essentiellement du contexte de l'infection (cf. supra) ainsi que de la documentation du germe en cause et de sa sensibilité aux antibiotiques.

Les infections transmises par contact sexuel (urétrites, épididymites, prostatites) sont pour leur part dues à des *Chlamydia*, *Mycoplasma*, ou gonocoques et

sont généralement sensibles aux macrolides, aux tétracyclines ainsi qu'à certaines fluoroquinolones (ofloxacin).

Le traitement des cystites (infections de la vessie) est a priori aisé, car la plupart des antibiotiques sont éliminés par voie urinaire. Il faudra toutefois éviter l'usage d'antibiotiques à trop large spectre favorisant la sélection de souches résistantes (tableau 38). Un traitement court (3 jours) est généralement suffisant.

10. INFECTIONS DES VOIES GENITALES

Les infections génitales peuvent être d'origine vénérienne. Il faudra rechercher la présence de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, ou de germes urinaires.

Les infections du tractus génital de l'homme sont causées soit par *Neisseria gonorrhoeae* et/ou *Chlamydia trachomatis*, soit par des entérobactéries. Les premiers germes sont plus fréquents dans les épидидymites de l'homme jeune, les seconds, dans les épидидymites de l'homme plus âgé ou dans les prostatites.

Les infections génitales de la femme se classent en

- infections hautes: salpingites et endométrites à germes commensaux des voies génitales basses ou à germes responsables de maladies sexuellement transmissibles (gonocoque, *Chlamydia*, *Ureaplasma*).
- infections basses: vulvovaginites à *Trichomonas vaginalis*; urétrites et cervicites à gonocoque, *Chlamydia*, *Ureaplasma*.

Les ulcérations génitales peuvent être causées par 5 agents responsables de maladies sexuellement transmissibles, et en particulier:

- parmi les virus: *Herpes simplex*
- parmi les bactéries: *Treponema pallidum*, agent de la syphilis, *Haemophilus ducreyi*, agent du chancre mou, *Chlamydia trachomatis*, agent de la maladie de Nicolas-Favre ou lymphogranulomatose vénérienne, *Calymmatobacterium granulomatis*, agent de la donovanose, exceptionnel dans nos régions,

Un traitement efficace des infections génitales repose sur l'identification correcte du germe en cause (tableau 39):

- les gonocoques sont sensibles aux β -lactames et aux fluoroquinolones. Il importe toutefois de mentionner le nombre croissant de souches productrices de β -lactamases (10 à 20 % en Belgique).
- *Chlamydia* est efficacement traitée par les tétracyclines et par l'azithromycine.
- *Ureaplasma* est sensible aux tétracyclines et aux macrolides.
- les entérobactéries requièrent l'utilisation de cotrimoxazole ou de fluoroquinolones.
- *Haemophilus ducreyi* est éradiqué par les macrolides.

11. SEPTICEMIES

Par opposition à la bactériémie qui désigne la présence transitoire de bactéries dans le sang comme préliminaire à l'infection d'un organe mais qui est souvent asymptomatique, la septicémie implique une infection grave (avec présence de germes dans le sang), entraînant des perturbations hémodynamiques parfois sévères. Le choc septique, qui représente la complication la plus redoutable de la septicémie, consiste en une hypotension et des désordres métaboliques majeurs, signes d'un trouble de l'oxygénation tissulaire. L'état de choc se développe en deux temps: le premier est consécutif à la libération dans le sang de substances bactériennes (fragments de paroi des Gram (+), endotoxines des Gram (-), exotoxines des staphylocoques ou des Pseudomonas). Le second provient de l'activation en cascade par ces substances, du complément, des facteurs de la coagulation, des kinines et des cellules productrices de cytokines (polynucléaires, macrophages, cellules épithéliales). Le NO (monoxyde d'azote) semble également jouer un rôle important mais les conditions exactes de sa production ne sont pas encore clairement élucidés.

Le traitement du choc septique constitue une *urgence thérapeutique*. Il faut avant tout contrôler la ventilation, la fonction cardiaque et la volémie. Il faut aussi traiter la cause infectieuse (tableau 40). En attendant l'identification précise du germe, on envisagera un antibiotique à large spectre, de type céphalosporine de deuxième ou de troisième génération ou une combinaison pénicilline/acide clavulanique + aminoglycoside. On ajoutera un glycopeptide si on a des raisons de soupçonner la présence de Gram (+) résistants ou peu sensibles aux β -lactames utilisées ou du métronidazole pour éliminer des anaérobies. Le traitement précoce d'une situation septicémique peut permettre d'éviter l'évolution vers le choc. D'autres thérapeutiques visant à neutraliser les substances responsables du choc (endotoxine, cytokines) sont à l'étude mais leur usage se heurte à de grandes difficultés liées en partie au fait que la libération de ces facteurs est transitoire et précède souvent l'état de choc lui-même. En outre, une proportion importante de patients développe un choc qui échappe aux processus physiopathologiques sur lesquels ces thérapeutiques ont été fondées.

tableau 30: traitement des infections du système nerveux central

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• <u>abcès cérébral</u>	streptocoques anaérobies	pénicilline G (haute dose) + métronidazole	céphalosporine III + métronidazole
• <u>méningites</u> nouveau-né	streptocoques (B) entérocoques entérobactéries <i>L. monocytogenes</i>	ampicilline ^a + céfotaxime	
de 1 à 3 mois	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> streptocoques (B)	ampicilline ^a + (céfotaxime ou ceftriaxone)	ampicilline ou cotrimoxazole
de 3 mois à 10 ans	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i>	céfotaxime ou ceftriaxone ± ampicilline ^a	
> 10 ans	<i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>Pseudomonas</i>	(ceftriaxone ou céfotaxime) + ampicilline ^a pénicilline G ou ceftriaxone ou céfotaxime pénicilline G (ceftazidime ou céfépime) + aminoglycoside	meropenem + aminoglycoside
• <u>encéphalites</u>	<i>Borrelia</i>	pénicilline G ou céphalosporine III	

^a pour couvrir d'éventuels *Listeria*

tableau 31: traitement des infections de la peau et des tissus mous

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• <u>cellulite</u> érysipèle	streptocoques	pénicilline G	clindamycine
fasciite	streptocoques <i>S. aureus</i>	pénicilline résistante aux pénicillinases	clindamycine, néomacrolide
• <u>impétigo</u> non bulleux	streptocoques (A)	mupirocine local si nécessaire, céfadroxyl ou érythromycine	
bulleux	<i>S. aureus</i> streptocoques	pénicilline résistante aux pénicillinases ou néomacrolide	clindamycine ou céphalosporine orale
• furoncle	<i>S. aureus</i>	et dérivés	(céphalosporine ou ofloxacine)
• acné vulgaire	<i>C. acnes</i>	tétracycline	érythromycine
• maladie de Lyme	<i>B. burgdorferi</i>	tétracycline ou β -lactame	
• brûlure	<i>S. aureus</i> entérobactéries <i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i>	sulfadiazine ou sel d'argent (topique) tobramycine + céphalosporine III ou pipéracilline + aztréonam	

• <u>blesure</u>			
pas de sepsie		céphalosporine I ou amoxicilline/ac. clavulanique ou pénicilline résistante aux pénicillinases	néomacrolide ou clindamycine
sepsie	<i>S. aureus</i>	(pénicilline résistante aux pénicillinases ou amoxicilline/ac. clavulanique)	
	streptocoques (A)	pénicilline ou clindamycine	
	entérobactéries,	(pénicilline résistante aux pénicillinases ou amoxicilline/ac. clavulanique) +	aminoglycoside ou aztréonam ou
	<i>Pseudomonas</i>	aminoglycoside	fluoroquinolone ou imipénem clindamycine
	<i>C. perfringens</i>	pénicilline G	

tableau 32: traitement des infections oculaires

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• <u>blépharite</u>	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i>	local: érythromycine ou bacitracine	
• <u>oeil</u> conjonctivite	staphylocoques <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>C trachomatis</i> <i>Neisseria spp</i>	local: polymyxine ou bacitracine ou aminoglycoside érythromycine (polymyxine ou bacitracine ou fluoroquinolone) local + céphalosporine III systémique	
endophtalmie	staphylocoques bacilles Gram (-) streptocoques	(vancomycine + ceftazidime) intraoculaire	(vancomycine + amikacine) intraoculaire

tableau 33: traitement des infections "nez-gorge-oreille"

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• pharyngite	streptocoques (A)	pénicilline G/V	néomacrolides
• <u>angine</u>			
angine membraneuse	<i>C. diphtheriae</i>	érythromycine + antitoxine	pénicilline G+ antitoxine
coqueluche	<i>B. pertussis</i>	macrolide	
angine de Vincent	anaérobie spirochète	pénicilline	clindamycine
• épiglottite	<i>H. influenzae</i>	céphalosporine III iv	
• <u>sinusite</u>			
aiguë	pneumocoque <i>H. influenzae</i> streptocoque (A) <i>M. catarrhalis</i>	ampicilline ou amoxicilline/ac. clavulanique	céfuroxime axétil ou cotrimoxazole
chronique	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>M. catarrhalis</i> entérobactéries	amoxicilline/acide clavulanique	néomacrolide

• <u>otite</u>			
externe	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonas</i>	cloxacilline et dérivés polymyxine locale + néomycine (! contr'indiqué en cas de rupture tympanique: risque de toxicité auditive irréversible)	céphalosporine orale ou clindamycine
moyenne	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> streptocoques (A,B)	amoxicilline (± ac. clavulanique)	céfuroxime axétil ou cotrimoxazole
• <u>mastoïdite</u>			
aiguë	pneumocoque <i>H. influenzae</i> streptocoque (A)	céphalosporine III	
chronique	entérobactéries, <i>Pseudomonas</i> anaérobies	ticarcilline + ac. clav. ou pipéracilline + tazobactam ou carbapenem	

tableau 34: traitement des infections respiratoires inférieures

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternative
<ul style="list-style-type: none"> <u>bronchite</u> 			
aiguë	souvent virus	pas d'antibiotique en principe	
exacerbation de	virus	aminopénicilline ± ac. clavulanique ou céfuroxime axétil	cotrimoxazole, néomacrolide, nouvelle fluoroquinolone
bronchite chronique	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>		
<ul style="list-style-type: none"> <u>pneumonies</u> 			
<u>acquise chez l'adulte</u>			
<u>(communautaire)</u>			
1. < 60 ans , sans comorbidité	<i>S. pneumoniae</i> (<i>H. influenzae</i>) virus <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i>	Amoxicilline ou céfuroxime axétil néomacrolide / azalide ^b / kétolide	fluoroquinolone respiratoire ^a télichromycine doxycycline ^b
2. > 60 ans et/ou comorbidité	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> autres bacilles Gram (-) <i>M. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	(amoxicilline + acide clavulanique) po ± néomacrolide ou azalide	céfuroxime axétil ou nouvelle fluoroquinolone

<p>3. patient hospitalisé</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> autres bacilles Gram (-) <i>M. pneumoniae</i> <i>C pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> autres bacilles Gram (-)</p>	<p>Pénicilline G^c à haute dose ou [(amoxicilline + acide clavulanique) iv ou céfuroxime iv] ± néomacrolide ou azalide po ou iv</p>	<p>si possible, nouvelle fluoroquinolone orale</p>
<p>4. patient aux soins intensifs</p>	<p><i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> autres bacilles Gram (-) <i>M. pneumoniae</i> <i>C pneumoniae</i> <i>L. pneumophila</i> <i>S. aureus</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> autres bacilles Gram (-) <i>P. aeruginosa</i></p>	<p>[(amoxicilline + acide clavulanique) ou céfuroxime^d ou ceftriaxone^d] + [(clarithromycine IV ou fluoroquinolone IV)] (pipéracilline/tazobactam ou céfépime ou imi- ou méropénem) + ciprofloxacine ou (aminoglycoside + fluoroquinolone ou clarithromycine iv)</p>	

<u>nosocomiale</u>	entérobactéries <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	[(amoxicilline + acide clavulanique) iv ou céfuroxime iv] + aminoglycoside	(cefotaxime ou ceftriaxone ou aminopénicilline ou céphalosporine IV parentérale) + (aminoglycoside ou fluoroquinolone)
<u>mucoviscidose</u>	<i>S. aureus</i> , <i>Haemophilus</i> <i>P. aeruginosa</i>	aminopénicilline + inhibiteur de β -lactamase aminoglycoside + (aminopénicilline ou ceftazidime)	doxycycline fluoroquinolone ou cotrimoxazole macrolide ou ofloxacine ciprofloxacine, aztréonam, imipénem

^a moxifloxacine (disponible *po* actuellement) et levofloxacine (disponible *po* et *iv*)

^b en association avec un antibiotique actif sur *S. pneumoniae*

^c uniquement si un streptocoque a été mis en évidence

^d si risque de méningite concomittante

tableau 35: traitement des infections cardiovasculaires

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternative
• <u>endocardite</u>			
aiguë	<i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i>	pénicilline résistante aux pénicillinases + gentamicine β-lactame antipseudomonas + gentamicine	vancomycine + gentamicine
subaiguë	<i>S. viridans</i> (staphylocoques entérocoques)	pénicilline G + gentamicine	gentamicine + vancomycine
sur valve artificielle	<i>S. aureus, epidermis</i> entérobactéries	vancomycine + gentamicine + rifampicine céphalosporine III + aminoglycoside	
• péricardite	staphylocoque pneumocoque streptocoques (A) <i>H. influenzae</i>	pénicilline résistante aux pénicillinases + aminoglycoside	céphalosporine parentérale + aminoglycoside
• septicémie			
thrombophlébite de cathéter	staphylocoques	vancomycine	oxacilline et dérivés
enfant > 2 ans	<i>S. aureus</i> streptocoques (A) <i>H. influenzae</i> <i>B. burgdorferi</i>	pénicilline résistante aux pénicillinases + (cefotaxime, ceftriaxone ou cefuroxime) cefuroxime axétil ou céphalosporine III ou (amino)pénicilline	vancomycine + (cefotaxime, ceftriaxone ou cefuroxime) macrolide
adulte	<i>S. aureus</i> entérobactéries streptocoques <i>B. burgdorferi</i>	[pénicilline résistante aux pénicillinases ou céphalosporine I] + aminoglycoside cefuroxime axétil ou céphalosporine III, ou doxycycline	vancomycine + aminoglycoside tétracycline ou (amino)pénicilline

-

tableau 36: traitement des infections musculosquelettiques

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
<ul style="list-style-type: none"> <u>myosite</u> gangrène gazeuse 	<ul style="list-style-type: none"> <i>C. perfringens</i> streptocoques anaérobies bactéroïdes 	<ul style="list-style-type: none"> pénicilline G pénicilline + clindamycine 	<ul style="list-style-type: none"> clindamycine ou doxycycline
<ul style="list-style-type: none"> <u>ostéomyélite</u> nouveau-né enfant < 4 ans enfant > 4 ans adulte 	<ul style="list-style-type: none"> <i>S. aureus</i> entérobactéries streptocoques (A, B) <i>S. aureus</i> streptocoques (<i>H. influenzae</i>) <i>S. aureus</i> streptocoques (<i>H. influenzae</i>) <i>S. aureus</i> entérobactéries (rare) streptocoques (rare) 	<ul style="list-style-type: none"> pénicilline résistante aux pénicillinases + céphalosporine III ou IV parentérale céfuroxime ou céphalosporine III ou IV pénicilline résistante aux pénicillinases ou céphalosporine I parentérale + céphalosporine III ou IV parentérale si Gram (-) pénicilline résistante aux pénicillinases ou céphalosporine I parentérale + céphalosporine III ou IV parentérale si Gram (-) 	<ul style="list-style-type: none"> clindamycine ou vancomycine (fluoroquinolone + rifampicine) ou (vancomycine + céphalosporine III)

• <u>arthrite</u>				
nouveau-né	<i>S. aureus</i> entérobactéries streptocoques (B)	oxacilline et dérivés + céphalosporine III		oxacilline et dérivés + aminoglycoside
enfant < 2 ans	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> streptocoques (A)	pénicilline résistante aux pénicillinases + (cefotaxime, ceftriaxone ou cefuroxime)		vancomycine + (cefotaxime, ceftriaxone ou cefuroxime)
neutropénique	streptocoques staphylocoques entérobactéries <i>Pseudomonas</i>	(aminopénicilline + amikacine) ou (céphalosporine III ± aminoglycoside)		imipénem ± amikacine
• <u>choc septique</u>	<i>S. aureus</i> Streptocoques entérobactéries	pénicilline résistante aux β-lactamases pénicilline G + clindamycine céphalosporines II ou III ± aminoglycoside (pipérocilline + tazobactam) ± aminoglycoside		céphalosporine I clindamycine ou érythromycine carbapenem fluoroquinolone ± aminoglycoside

tableau 37: traitement des infections gastrointestinales

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• <u>gastrite</u>	<i>Helicobacter pylori</i>	[clarithromycine + (amoxicilline ou métronidazole)] ou [métronidazole + (amoxicilline ou doxycycline)]	
• colite pseudomembraneuse	<i>Clostridium difficile</i>	métronidazole	vancomycine
• <u>entérocologie</u>			
non invasive	<i>E. coli</i> <i>Yersinia</i> <i>Salmonella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Vibrio cholera</i>	REHYDRATATION	
invasive	<i>E. coli</i> <i>Yersinia</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>C. jejuni</i>	cotrimoxazole ou fluoroquinolone macrolide	 doxycycline

tableau 38: traitement des infections des voies urinaires

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• pyélonéphrite	entérobactéries	fluoroquinolone ou cotrimoxazole ou céphalosporine orale ou amoxicilline/ac. clavulanique	
• prostatite	entérobactéries	cotrimoxazole ou fluoroquinolone	
• urétrite	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	azithromycine ou doxycycline	ofloxacine
• <u>infection urinaire</u>			
enfant	entérobactéries	amoxicilline/ac. clavulanique ou céphalosporine II compliquée: infection grave : (amoxicilline/ac. clavulanique ± aminoglycoside) ou témocilline	
adulte	entérobactéries	non compliquée (3 jours de traitement) : nitrofuranes compliquée (> 7 jours de traitement) : ampicilline ^b	triméthoprimé ou cotrimoxazole fluoroquinolones ^c amoxicilline (+ ac. clav.) ^b fluoroquinolones ^c

^{a.} uniquement pour les infections bénignes (statique)

^{b.} uniquement sur base d'un antibiogramme en raison des résistances fréquentes

^{c.} usage non recommandé pour éviter de sélectionner des résistances (antibiotique à large spectre)

tableau 39: traitement des infections génitales

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• chancre mou	<i>Haemophilus ducreyi</i>	azithromycine	ciprofloxacine
• syphilis	<i>Treponema pallidum</i>	pénicilline benzathine	doxycycline
• gonorrhée (cervicite, urétrite, prostatite)	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> + <i>Chlamydia trachomatis</i>	[azithromycine ou doxycycline] + [fluoroquinolone ou amoxicilline (si gonocoque sensible)]	
• endométrite	<i>Bacteroides streptocoques</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> entérobactéries <i>Mycoplasma hominis</i> <i>Chlamydia trachomatis</i>	amoxicilline/ac. clavulanique + doxycycline	[(clindamycine + aminoglycoside) ou [aminopénicilline ou céfotaxime] + [néomacrolide ou doxycycline]
• salpingite	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Bacteroides</i> entérobactéries streptocoques <i>Mycoplasma hominis</i>	amoxicilline/ac. clavulanique + doxycycline	céphalosporine + métronidazole + [doxycycline ou néomacrolide]
• vaginite	<i>Trichomonas vaginalis</i>	métronidazole	
• épididymite	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> entérobactéries	fluoroquinolone ou cotrimoxazole	
• prostatite	entérobactéries autres	fluoroquinolone ou cotrimoxazole voir plus haut	

tableau 40: traitement des septicémies

type d'infection	pathogène	antibiotiques de choix	alternatives
• <u>septicémies</u>			
nouveau-né	<i>streptocoques (B)</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	ampicilline + aminoglycoside	ampicilline + céfotaxime
bébé	streptocoques (B) <i>E. Coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	ampicilline + (céfotaxime ou ceftriaxone)	
enfant	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>N. meningitidis</i> <i>S. aureus</i>	céfotaxime ou ceftriaxone	
adulte, acquise dans la communauté	entérobactéries <i>S. aureus</i> Streptocoques <i>Bactéroïdes</i>	(amoxicilline/ac. clavulanique ou céphalosporine I) + aminoglycoside	pénicilline résistante aux β -lactamases + témocilline
adulte, nosocomiale	les mêmes, plus <i>P. aeruginosa</i>	(aminopénicilline ou céphalosporine II ou III) + aminoglycoside	(pénicilline résistante aux β -lactamases ou vancomycine) + aztréonam

ANTIFONGIQUES

LES INFECTIONS FONGIQUES

Les mycoses sont des infections à champignons, organismes végétaux, dépourvus de chlorophylle, de structure filamenteuse ou unicellulaire. Les champignons font généralement partie de la flore commensale d'un individu, mais, plus généralement, vivent en saprophytes dans le milieu extérieur. Ils deviennent le plus souvent pathogènes et invasifs soit d'une inoculation massive (aspergillose pulmonaire p. ex.) soit à la faveur d'un terrain particulier (hôte immunodéprimé, traitement antibiotique déséquilibrant la flore commensale). Les infections fongiques systémiques se rencontrent presque exclusivement chez les patients immunodéprimés. Les principaux agents responsables d'infections fongiques sont repris au tableau 41.

Même si l'anatomie et la physiologie de ces organismes sont particulières, ils font partie du règne des eucaryotes, ce qui rend plus difficile la mise au point de médicaments à mode d'action ciblé. En outre, une étape déterminante dans l'action des antifongiques est leur capacité à atteindre leur cible moléculaire, car les champignons sont protégés par une enveloppe de nature chimique complexe, mais essentiellement hydrophobe (chitine, phospholipides, stérols, glycoprotéines).

Tableau 41: agents des infections fongiques

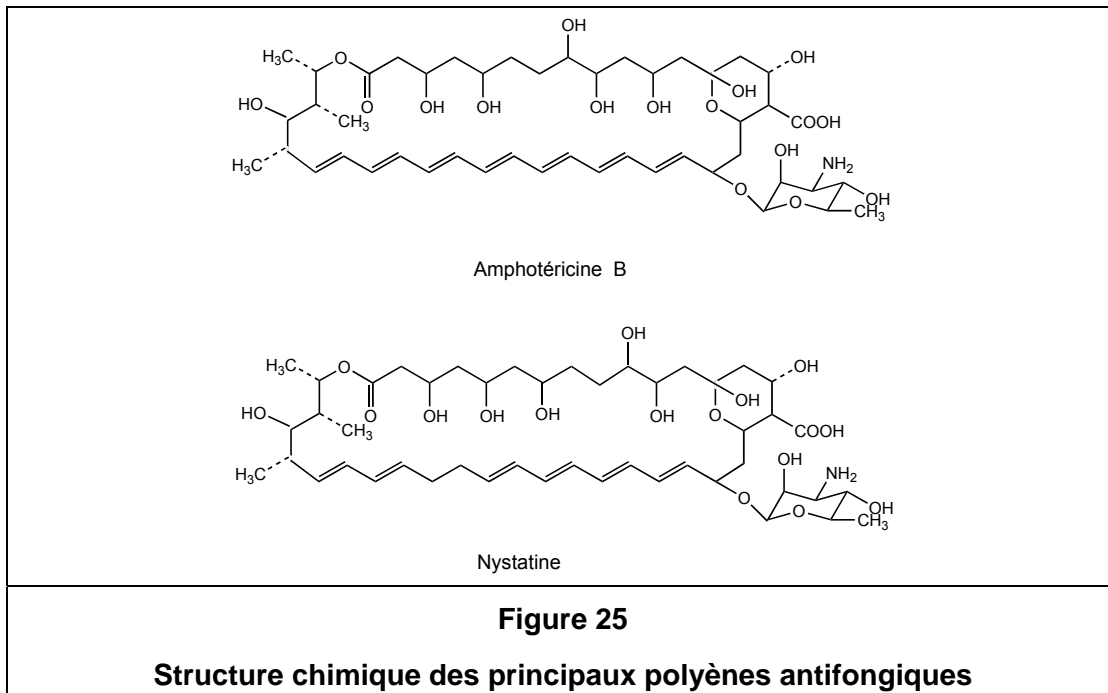
champignon	site infecté préférentiellement
<ul style="list-style-type: none"> • Levures 	
Candida	peau et muqueuses système gastrointestinal système urinaire système ostéoarticulaire système cardio-respiratoire
Cryptococcus	système nerveux central système respiratoire peau et muqueuses
Histoplasma	poumons peau et muqueuses
Blastomyces	poumons peau et muqueuses os voies génito-urinaires
Coccidioides	poumons peau et muqueuses système nerveux central
dermatophytes: Trichophyton, Microsporum, Epidermophyton, Tinea	structures kératinisées (peau, ongles, cheveux)
agents des chromomycoses Phialophora, Cladosporium, Torulopsis	peau et muqueuses urine sang voies digestives
<ul style="list-style-type: none"> • Moisissures 	
Aspergillus	oreille et sinus oeil poumons système nerveux central
Mucorales Absidia, Mucor, Rhizopus	système rhinocérébral poumons système gastrointestinal
Petriellidum	voies respiratoires sinus

LES POLYENES ANTIFONGIQUES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les polyènes sont des structures macrocycliques qui montrent une face hydrophobe par la présence de 4 à 7 doubles liaisons conjuguées, et une face rendue plus hydrophile par la présence de substituants hydroxyles et d'un cycle ester interne (figure 25).

L'amphotéricine B, découverte en 1956, est un macrolide heptène contenant 7 doubles liaisons conjuguées en position trans et un 3-amino-3,6-didéoxymannose (mycosamine) lié au cycle principal par une liaison glycosidique. Le comportement amphotérique qui a donné son nom au produit vient de la présence d'un groupe carboxyl sur le cycle principal et d'un groupe amine primaire sur la mycosamine; ces groupes confèrent une solubilité dans l'eau à la molécule aux pH extrêmes. La cristallographie par rayon X a montré que la molécule est rigide et a une forme de bâtonnet, avec les groupements hydroxyles hydrophiles de l'anneau macrolide se trouvant en face de la portion polyénique lipophile.



2. MODE D'ACTION

2.1. Activité antifongique

Les polyènes antifongiques interagissent avec les stérols membranaires. Leur spécificité d'action est liée à leur plus grande affinité pour l'ergostérol (stérol des membranes des champignons) que pour le cholestérol (stérol des membranes des cellules de mammifères).

Plusieurs molécules de polyènes s'organisent de manière à former un pore transmembranaire, les faces hydrophobes des molécules étant tournées vers la membrane et les faces hydrophiles, vers le centre du pore. Ceci entraîne des déséquilibres ioniques et des pertes de matériel cytoplasmique conduisant à la lyse de la cellule.

2.2. Caractéristiques de l'activité antifongique

Les polyènes sont fongicides à haute concentration, mais fongistatiques aux doses thérapeutiques. Leur activité est inversement proportionnelle à la quantité de champignons présente, et directement fonction du temps de contact entre l'antifongique et le champignon et de l'acidité du milieu (l'adsorption au champignon étant favorisée en milieu acide).

Plusieurs médicaments potentialisent l'effet de l'amphotéricine B: flucytosine, rifampicine, tétracyclines. La combinaison avec la flucytosine est d'ailleurs envisagée dans le traitement des méningites cryptococciques.

En revanche, la combinaison avec les antifongiques imidazolés est antagoniste.

3. RESISTANCE

De rares résistances sont décrites dans des unités hospitalières qui font un usage large de ces médicaments. Elles touchent des souches de *Candida lusitanae*, *Candida tropicalis* et *Petriellidium boydii*, *Trichosporon* et *Fusarium*. Les mécanismes de résistance incluent des altérations de la membrane lipidique, particulièrement des stéroïls, des altérations des phospholipides, une augmentation de l'activité de la catalase entraînant une réduction de la susceptibilité aux dommages oxydatifs.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

L'activité des polyènes (en unités) est définie par rapport à une souche témoin de *Saccharomyces cerevisiae*.

In vitro, ils sont actifs sur un grand nombre d'organismes: *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Penicillium*, *Aspergillus*, dermatophytes, soit la plupart des organismes d'intérêt médical.

5. INDICATIONS

L'amphotéricine B parentérale est le traitement de choix des mycoses systémiques (candidose, cryptococcose, aspergillose, histoplasmosse, blastomycose).

L'administration orale est réservée aux candidoses buccales et digestives.

Le traitement local suffit aux formes superficielles de candidoses, pityrosporoses ou autres infections mycosiques muqueuses.

Par voie orale, la nystatine est utilisée dans le traitement des infections digestives à *Candida*, *Trichosporon*, *Geotrichum*. Une application particulière consiste dans la décontamination digestive (prophylaxie en chirurgie digestive, par exemple).

Par voie locale, la nystatine convient au traitement des candidoses cutanées ou muqueuses.

6. CONDITIONS ET MOYENS D'ADMINISTRATION DE L'AMPHOTERICINE

L'amphotéricine B étant particulièrement insoluble, elle est présentée sous forme de poudre lyophilisée mélangée à du déoxycholate de sodium. Cette préparation reconstituée est administrée par voie intraveineuse. Ceci provoque fréquemment de la fièvre et des frissons et parfois des céphalées, des nausées, des vomissements, une hypotension et une tachypnée, qui commencent habituellement 1 à 3 heures après le début de la perfusion et durent environ 1 heure. L'intensité de la réaction aiguë est la plus forte lors des premières doses. Un prétraitement par du paracétamol, de l'aspirine, un antihistaminique ou de l'hydrocortisone par voie intraveineuse peut diminuer la gravité de la fièvre et des frissons. Par ailleurs, la perfusion trop rapide peut entraîner des arythmies cardiaques.

De nouvelles formes galéniques (complexes lipidiques et liposomes) sont en cours d'évaluation. Le cholestéryl sulfate d'amphotéricine B (enregistré mais pas encore sur le marché) est un complexe colloïdal contenant du cholestérol sous forme de sel de sulfate. Une forme liposomale a été approuvée pour les patients qui ne peuvent tolérer ou qui ne répondent pas à un traitement d'amphotéricine B lors d'une aspergillose, de candidose ou de cryptococcose, et également pour un traitement empirique chez les patients fébriles et neutropéniques qui ne répondent pas aux traitements antibactériens. Il reste à démontrer leur efficacité par rapport à celle du déoxycholate d'amphotéricine B.

7. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption orale des polyènes est pratiquement nulle, ce qui justifie l'utilisation de la voie parentérale pour le traitement des infections systémiques.

La diffusion dans le liquide céphalo-rachidien est faible. L'amphotéricine, en raison de son affinité pour les membranes, est stockée dans certains tissus comme le foie et la rate. Par le fait-même, sa demi-vie est longue et permet d'espacer les administrations de 48 heures.

L'élimination de l'amphotéricine s'opère principalement par voie biliaire. Une faible proportion du médicament est aussi éliminée par les reins.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de l'amphotéricine B sont résumées au tableau 42.

8. EFFETS SECONDAIRES DE L'AMPHOTERICINE B

Outre les réactions d'intolérance mentionnées au paragraphe 6, l'effet secondaire le plus redoutable est la néphrotoxicité. Cette toxicité se développe en rapport avec la dose totale reçue et elle touche principalement les tubules distaux. Elle conduit à des troubles électrolytiques (perte de K^+ et de Mg^{2+}). Cette toxicité est aggravée et aggrave la néphrotoxicité d'autres substances néphrotoxiques susceptibles d'être données en association (aminoglycosides) ou préalablement au développement de la mycose (cis-platine, p. ex.).

Une toxicité hématologique est également documentée. Elle se manifeste par une anémie lors de traitements prolongés (insuffisance de production de l'érythropoïétine) et, de façon exceptionnelle, par une leucopénie et une thrombopénie.

9. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

En raison de son effet hypokaliémiant, l'amphotéricine B peut augmenter la toxicité des glycosides cardiotoniques, les effets pharmacologiques des myorelaxants ou la déplétion potassique induite par les glucocorticoïdes.

L'amphotéricine B injectable doit être diluée dans une solution de glucose à 5% pour des raisons de solubilité (NaCl 0.9% est à proscrire).

10. CONTRE-INDICATIONS

Une allergie grave ne justifie l'interruption du traitement que si ses manifestations résistent à une médication appropriée.

Une insuffisance rénale exige un ajustement de la dose.

11. POSOLOGIE

Avant d'établir un traitement parentéral à l'amphotéricine B, on administrera généralement une faible dose (1 à 5 mg/100 ml sur 1-2 heures) pour évaluer la tolérance du patient.

La posologie habituelle des polyènes est résumée au tableau 43.

Tableau 42: pharmacocinétique de l'amphotéricine B

dose (mg/kg)	pic sérique ($\mu\text{g/ml}$)	$t_{1/2}$ (h)
0.3 - 1.2	0.5 – 2	24

Tableau 43: posologie des polyènes

	voie d'administration	dose
nystatine	<i>po</i>	10^6 à $30 \cdot 10^6$ UI/j
amphotéricine B	<i>iv</i>	0.3 – 1.2 mg/kg/j
mépatricine	<i>po</i>	200 000 UI/j
natamycine	<i>cavité buccale</i>	25 mg 4x/j

LES AZOLES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Les dérivés azolés ont été découverts à la fin des années 60. Totalement synthétiques, ils ont connus une rapide évolution. Ils sont classés en imidazoles ou triazoles selon qu'ils comportent 2 ou 3 azotes au sein du cycle azolé (Figure 26). Tous les azolés actuellement en développement sont constitués par des triazoles.

2. MODE D'ACTION

Les dérivés azolés agissent sur la synthèse de l'ergostérol, principalement au niveau de la C-14 déméthylation (Figure 27). Cette réaction oxydative se déroule en 3 étapes et est catalysée par le cytochrome P-450 14 α -sterol déméthylase. Les dérivés azolés forment grâce à leur cycle azolé un complexe stoechiométrique avec le fer du noyau hémique du cytochrome P-450. Cette interaction conduit à une déplétion en ergostérol et une accumulation en lanostérol et autres stérols méthylés en position 14. Ces changements rendent la membrane plus fragile et altèrent l'activité de plusieurs enzymes liés à la membrane.

2.1. Caractéristiques de l'activité antifongique

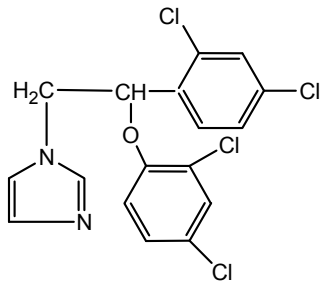
Les azoles sont en général fongistatiques, mais le voriconazole présente une activité fongicide. Leur activité semble être inversement proportionnelle à la virulence (mesurée en capacité multiplicative) des souches considérées. En raison de leur effet sur la synthèse de l'ergostérol, les azoles antagonisent l'action des polyènes, puisque ceux-ci se fixent à l'ergostérol.

3. RESISTANCE

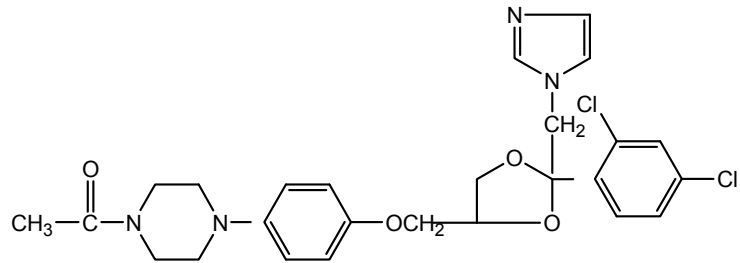
La résistance aux dérivés azolés, et particulièrement au fluconazole est largement démontrée pour *Candida albicans*, source la plus courante de candidose chez les patients infectés par le HIV. La résistance du fluconazole à d'autres espèces de *Candida* et à *Cryptococcus neoformans* a également été démontrée.

Les mécanismes de résistance semblent être multiples (diminution de la perméabilité membranaire, efflux actif, altération ou surexpression de l'enzyme cible, mutation des la $\Delta^{5,6}$ desaturase).

IMIDAZOLES

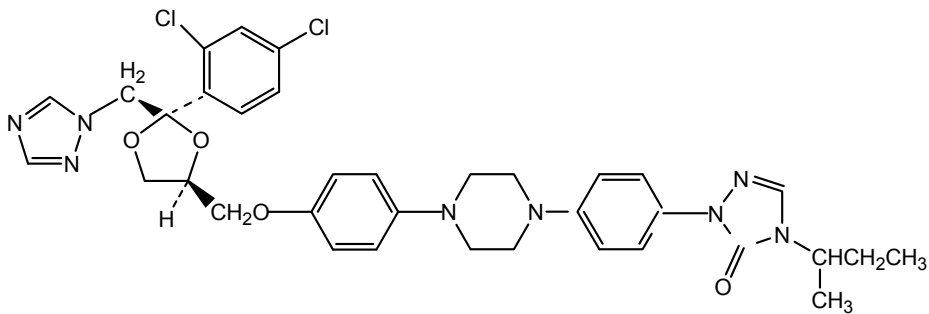


Miconazole

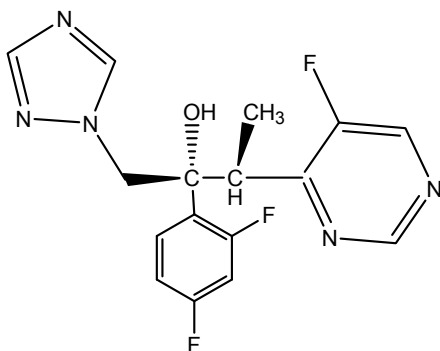


Ketoconazole

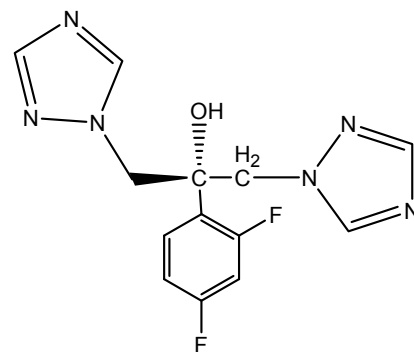
TRIAZOLES



Itraconazole



Voriconazole



Fluconazole

Figure 26

Structure chimique des azolés

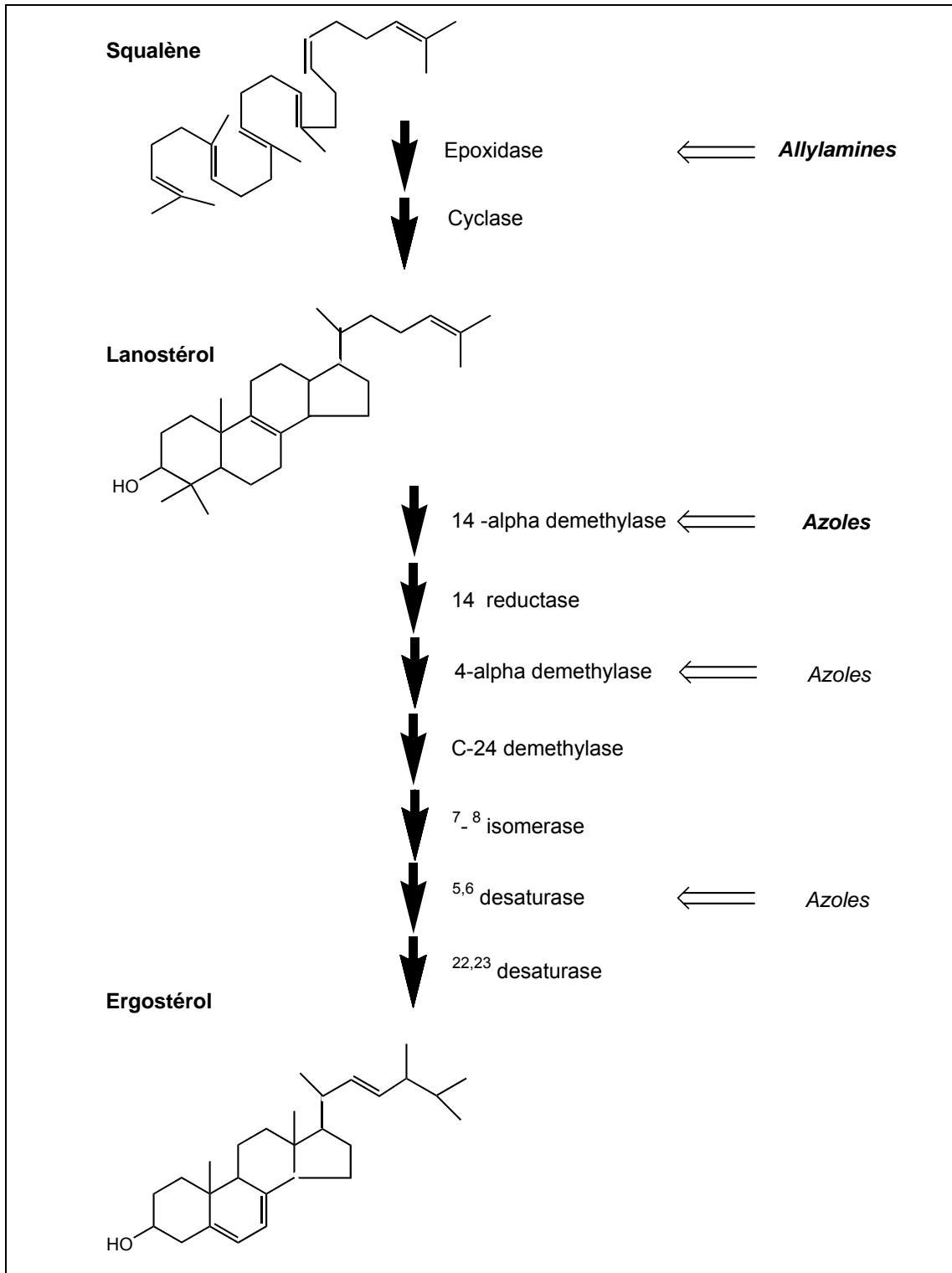


Figure 27

cibles pharmacologiques des antifongiques agissant sur la synthèse de l'ergostérol

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Les premières molécules d'azoles (miconazole et dérivés) sont actives essentiellement sur les levures. *Cryptococcus neoformans* est sensible *in vitro* mais n'est pas couvert dans les cas de méningites en raison de la mauvaise diffusibilité des azoles vers le liquide céphalo-rachidien.

Le kétoconazole est actif aussi sur certaines formes de coccidioïdomycose et d'histoplasmoses, les dermatophytes, *Pityrosporum furfur*, *Penicillium boydii*.

L'itraconazole peut être utilisé pour les infections à *Aspergillus* et le fluconazole pour celles à *Cryptococcus neoformans*.

Le voriconazole possède un spectre large, incluant *Aspergillus*, *Candida* (y compris *C. krusei*), *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.

5. INDICATIONS

Il faut distinguer les indications des différents produits disponibles, en fonction de leur voie d'administration, de leur spectre et de leur distribution tissulaire:

- le kétoconazole est administrable *per os*. Il convient au traitement des candidoses, certains cas d'histoplasmoses ou de coccidioïdomycose. Il est aussi utile dans la prophylaxie des colonisations par levures chez les neutropéniques (ce produit n'est toutefois plus guère utilisé).
- l'itraconazole sous sa forme orale est prometteur dans la prévention et le traitement des aspergilloses.
- le fluconazole, sous forme orale ou injectable, se caractérise par une pénétration satisfaisante dans le liquide céphalorachidien, qui permet d'envisager son utilisation dans le traitement des méningites cryptococciques. Il garde l'activité des autres azoles sur les candidoses.
- le voriconazole, en raison de son spectre large et de son activité fongicide, est indiqué dans le traitement des infections invasives à *Aspergillus* ou *Candida* (y compris *C. krusei* insensible au fluconazole), des infections graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp. Il peut être administré en première intention aux patients immunodéprimés, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.
- en application locale, les azoles (clotrimazole, miconazole, omoconazole, bifonazole, sulconazole, kétoconazole, éconazole, isoconazole, butoconazole, terconazole) sont actifs sur les infections cutanées, ou des muqueuses digestive ou génitale causées par des dermatophytes, *Candida* et *Pytirosporum*. La dose élevée qui peut être mise au contact des champignons compense la CMI parfois élevée.

6. PHARMACOCINETIQUE

L'absorption des azoles est très variable. Certains dérivés sont réservés à l'usage topique (clotrimazole, éconazole). D'autres sont utilisés par voie orale (itraconazole, fluconazole, voriconazole). La voie intra-veineuse est possible pour les produits peu toxiques. Il faut noter que l'absorption du kétoconazole est favorisée en milieu acide (voir paragraphe consacré aux interactions médicamenteuses).

La distribution varie elle aussi d'une molécule à l'autre. Seul le fluconazole pénètre dans le liquide céphalo-rachidien. Les autres produits se caractérisent d'une part, par un plus grand volume de distribution et, d'autre part, par une liaison aux protéines plus importante.

L'élimination du voriconazole, kétoconazole et du miconazole est biliaire, celle de l'itraconazole, fécale, et celle du fluconazole, urinaire. La demi-vie des azoles est supérieure à 24 heures, sauf celle du kétoconazole (8 heures) et du voriconazole (6 heures).

Les données pharmacocinétiques sont résumées au tableau 44.

7. EFFETS SECONDAIRES

Certains effets sont communs à la classe, mais leur fréquence dépend du produit.

- Les azoles (et surtout le kétoconazole) induisent une toxicité hépatique, qui se manifeste par une augmentation des transaminases. Une surveillance de ce paramètre peut être utile lors d'un traitement au long cours par le kétoconazole.
- Les azoles (et surtout le miconazole) peuvent causer des troubles digestifs.
- Par voie locale, on peut parfois observer une intolérance cutanée.

D'autres effets sont spécifiques:

- le kétoconazole interfère avec la réponse cortico-surrénalienne à l'ACTH et diminue le taux sérique de cortisol et de testostérone, entraînant gynécomastie et azoospermie.
- le fluconazole est en général bien toléré. Des troubles gastro-intestinaux et des éruptions cutanées peuvent survenir. Des réactions anaphylactiques et une nécrose hépatique ont été rapportées. Le fluconazole est tératogène chez les animaux et une combinaison semblable d'anomalies chez quelques nouveaux-nés ont été rapportées.
- Les effets secondaires les plus fréquents de l'itraconazole sont des nausées et un inconfort abdominal dose-dépendants. Une éruption cutanée, un oedème et une hépatite peuvent survenir et; à doses élevées, le médicament peut provoquer une hypokaliémie et une hypertension. Une thrombocytopénie et une leucopénie ont été rapportées.
- Le voriconazole peut induire des troubles visuels. Des hallucinations et de la confusion ont également été rapportées

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Du fait de leur interaction avec le cytochrome P450, les azoles inhibent le métabolisme des sulfamidés hypoglycémisants, de la phénytoïne, des anticoagulants oraux et de la ciclosporine (pour ce dernier, dans le cas du miconazole, du kétoconazole, de l'itraconazole, du voriconazole et dans une moindre mesure, du fluconazole), conduisant à une potentialisation des effets pharmacologiques de ces médicaments.

La rifampicine augmente l'élimination biliaire du kétoconazole, du miconazole, et du voriconazole en stimulant leur métabolisation hépatique.

Les anti-acides (anti-histaminiques H₂, sels de Ca²⁺) réduisent l'absorption digestive du kétoconazole.

L'association terfenadine-kétoconazole (et en général les autres azolés) est formellement contre-indiquée (risque mortel).

9. CONTRE-INDICATIONS

L'insuffisance hépatique est une contre-indication à l'utilisation des azoles.

10. POSOLOGIE

Etant donné leur demi-vie longue, les azoles peuvent être souvent administrés 1X/jour. La posologie est résumée au tableau 45.

Tableau 44: paramètres pharmacocinétiques des azoles

	pic sérique (µg/ml)	liaison aux protéines	V _d (l/kg)	élimination	métabolisme	t ^{1/2} (h)
miconazole	2-8	90 %	20	biliaire	oui	24
kétoconazole	2-7	90 %	1	biliaire	oui	8 (β)
itraconazole	variable	90 %	21	fécale	oui	25
fluconazole	2-10	10 %	0.7	urinaire	non	30
voriconazole ^a	1-3	58 %	4.6	rénale	oui	6

^a pharmacocinétique non linéaire, suite à la saturation de son métabolisme hépatique à haute dose.

Tableau 45: Posologie des azoles

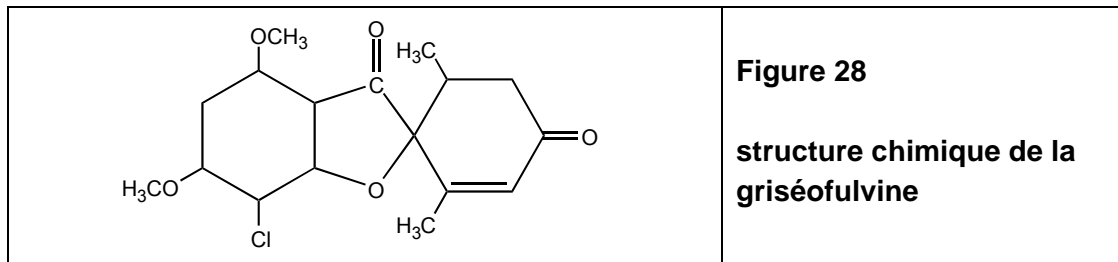
	voie d'administration	posologie
miconazole	<i>po</i>	30-50 mg/j (4 prises)
	<i>iv</i>	
	local	
kétoconazole	local	
itraconazole	<i>po</i>	200-400 mg/j (1 prise)
fluconazole	<i>po</i>	50-400 mg/j (1 prise)
	<i>iv</i>	
voriconazole	<i>po</i>	200 mg 2X/jour (dose de charge ^a : 400 mg 2X/jour pendant les premières 24 h)
	<i>iv</i>	4 mg/kg 2X/jour (dose de charge ^a : 6 mg/kg pendant les premières 24 h)

^a en raison de la pharmacocinétique non linéaire

GRISEOFULVINE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

La griséofulvine est un produit d'origine naturelle, dont la structure est présentée à la figure 28. Aucun autre dérivé dans cette classe n'existe pour le moment. Elle se présente sous la forme de microparticules.



2. MODE D'ACTION

La griséofulvine interfère avec la synthèse des acides nucléiques, la formation des parois des hyphes, les microtubules du fuseau mitotique. Son action est fongistatique.

3. RESISTANCE

En pratique clinique courante, le problème n'est pas documenté actuellement.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

La griséofulvine est active sur les dermatophytes, mais pas contre les agents des mycoses profondes.

5. INDICATIONS

La griséofulvine est utilisée couramment pour le traitement du *Tinea capitis* (infection du cuir chevelu à dermatophytes) et des infections de la peau et des ongles causées par des dermatophytes.

6. PHARMACOCINETIQUE

Bien que la griséofulvine ne soit utilisée que pour des infections cutanées, elle n'est active qu'après administration orale. Son absorption est toutefois irrégulière et dépend du degré de micronisation des particules. Elle est favorisée par la prise concomitante d'aliments, surtout s'ils sont riches en graisse.

La griséofulvine est métabolisée par le foie ($t_{1/2}$ 24-36 heures). Elle est partiellement excrétée dans la sueur mais en concentration trop faible pour exercer une action locale.

7. EFFETS SECONDAIRES

La griséofulvine peut causer des réactions allergiques, des maux de tête, des troubles digestifs et, parfois, une toxicité hépatique. Elle est tératogène et carcinogène chez l'animal.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Le phénobarbital diminue le taux sanguin de griséofulvine.

La griséofulvine inhibe le métabolisme des anticoagulants oraux et potentialise les effets de l'alcool.

9. CONTRE-INDICATIONS

La griséofulvine est contre-indiquée en cas de grossesse et chez les patients atteints de porphyrie ou de lupus érythémateux disséminé.

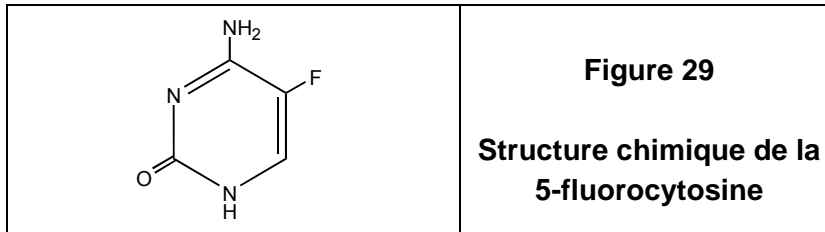
10. POSOLOGIE

La griséofulvine est donnée 2 fois par jour à la dose de 0.5 à 1 g après le repas. La durée du traitement est de 3-6 semaines pour les infections de la peau, mais de 6 mois pour une infection de l'ongle.

5-FLUOROCYTOSINE

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Il s'agit d'un dérivé fluoré de la pyrimidine (figure 29), analogue de la cytosine.



2. MODE D'ACTION

La 5-fluorocytosine est activée en fluorouracile par la cytosine désaminase. L'abondance de cet enzyme dans les champignons par rapport aux cellules de mammifères explique la spécificité d'action du médicament.

Le 5-fluorouracile ainsi produit interfère avec la synthèse des acides nucléiques en inhibant la thymidilate synthase.

3. RESISTANCE

L'émergence de résistance est un phénomène fréquent, qui exclut l'usage du médicament en monothérapie, sauf dans le cas de cystite, car le 5-fluorocytosine se concentre dans l'urine.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

Le 5-fluorocytosine est actif sur différentes formes de levures (*Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*) et moins actif sur les moisissures (*Aspergillus*).

5. INDICATIONS

En association avec l'amphotéricine B, la 5-fluorocytosine est le traitement de choix des chromocytoses et, dans une moindre mesure, des candidoses ou des cryptococcoses.

6. PHARMACOCINETIQUE

La 5-fluorocytosine est bien résorbée par voie orale. Sa liaison aux protéines est faible et elle est douée d'une bonne diffusibilité dans l'ensemble des compartiments de l'organisme, y compris le liquide céphalo-rachidien.

L'élimination s'opère par voie rénale ($t_{1/2}$ 4-6 heures), ce qui justifie un ajustement des doses chez les insuffisants rénaux pour éviter les problèmes de toxicité.

7. EFFETS SECONDAIRES

La 5-fluorocytosine peut induire des effets secondaires digestifs mineurs et une altération de la formule sanguine (leucopénie-thrombopénie). Ils pourraient trouver leur origine dans la conversion partielle de 5-fluorocytosine en 5-fluorouracyle (notamment par la flore digestive).

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

L'association à d'autres néphrotoxiques (dont l'amphotéricine) renforce les effets secondaires. Ceci est à mettre en balance avec le fait que la même association est pharmacologiquement synergique.

9. CONTRE-INDICATIONS

La 5-fluorocytosine est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance médullaire en raison du risque accru de toxicité.

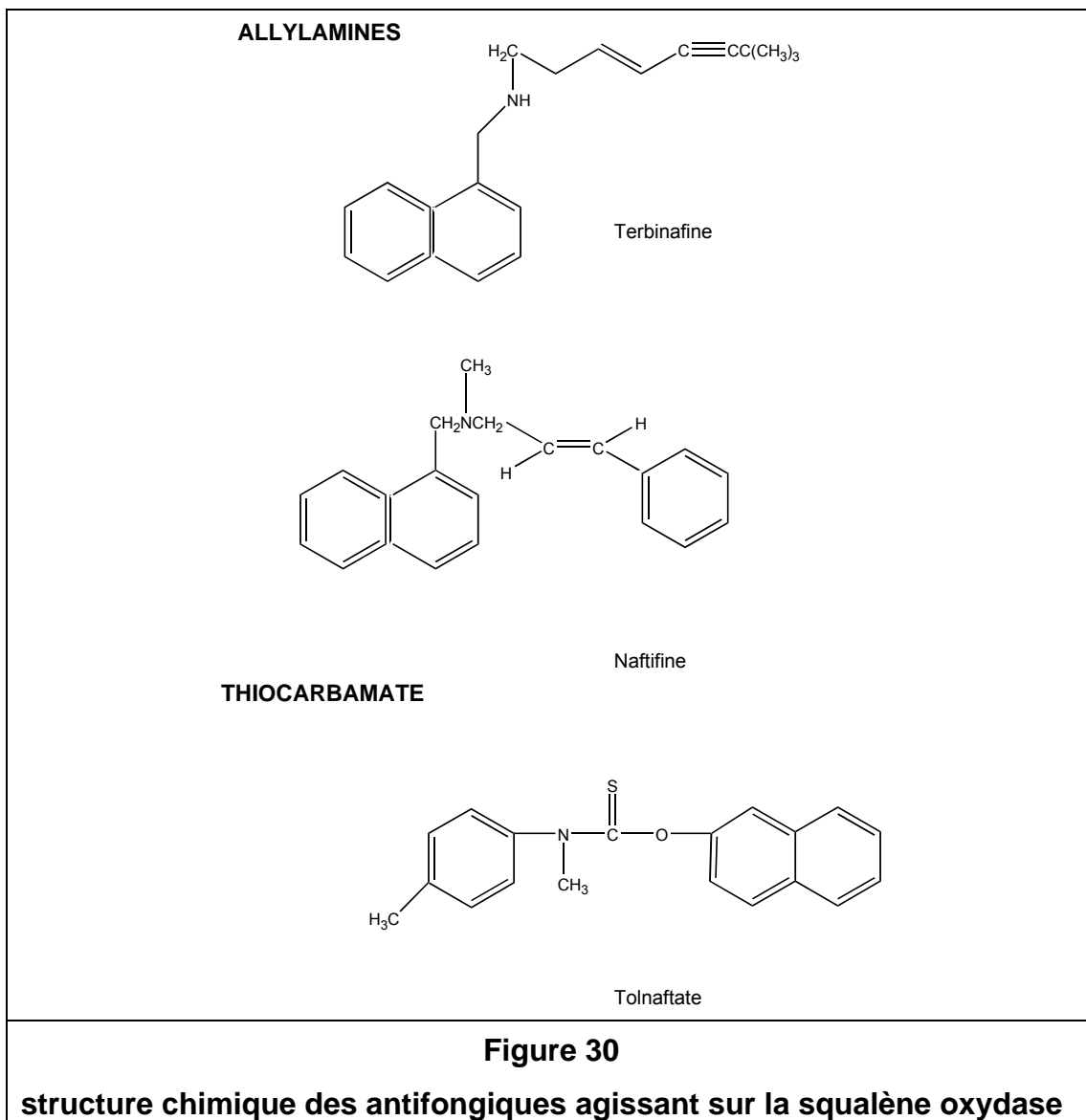
10. POSOLOGIE

La 5-fluorocytosine n'est pas commercialisée à ce jour en Belgique. Elle s'administre à raison de 150 mg/kg/j (*iv* ou *po*) à répartir en 4 prises et à adapter éventuellement si la fonction rénale est déficiente.

ALLYLAMINES ET THIOCARBAMATES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Deux allylamines (naftifine et terbinafine) et un thiocarbamate sont actuellement en usage clinique (figure 30).



Ci-dessous est détaillée la pharmacologie de la terbinafine.

2. MODE D'ACTION

Ces antifongiques sont des inhibiteurs réversibles, compétitifs de la squalène époxidase, un enzyme, qui avec la (2,3)-oxido squalène cyclase, est responsable de la cyclisation du squalène en lanostérol (Figure 27). La déplétion en ergostérol qui en résulte et l'accumulation du squalène affecte la structure de la membrane.

3. RESISTANCE

La résistance à la terbinafine n'a pas encore été décrite.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

La terbinafine est active sur les dermatophytes. En pratique on l'utilise contre les infections à Trichophyton.

5. INDICATIONS

La terbinafine est utilisée aujourd'hui pour le traitement des onychomycoses causées par les dermatophytes.

6. PHARMACOCINETIQUE

La terbinafine est bien résorbée par voie orale. Elle subit un effet de premier passage important, ce qui fait que sa biodisponibilité n'est que de 40 %. La surface sous la courbe est augmentée lorsque le médicament est pris avec de la nourriture.

La terbinafine est liée à 99 % aux protéines plasmatiques. Le médicament est lipophile et kératinophile et se distribue dans le tissu adipeux, les ongles, la peau le sébum. Dans tous ces territoires, sa demi-vie peut atteindre 200- 400 heures. Cette accumulation préférentielle justifie ses indications.

L'élimination s'opère par métabolisation et élimination des métabolites dans l'urine. La demi-vie plasmatique est de 36 h.

7. EFFETS SECONDAIRES

On dispose encore de peu de données, mais on peut craindre des troubles de la fonction hépatique, une neutropénie et une baisse du taux de lymphocytes circulants.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La terbinafine est substrat du cytochrome P450. Son taux plasmatique est réduit par les inducteurs (rifampicine) et augmenté par les inhibiteurs de cets enzymes (cimétidine).

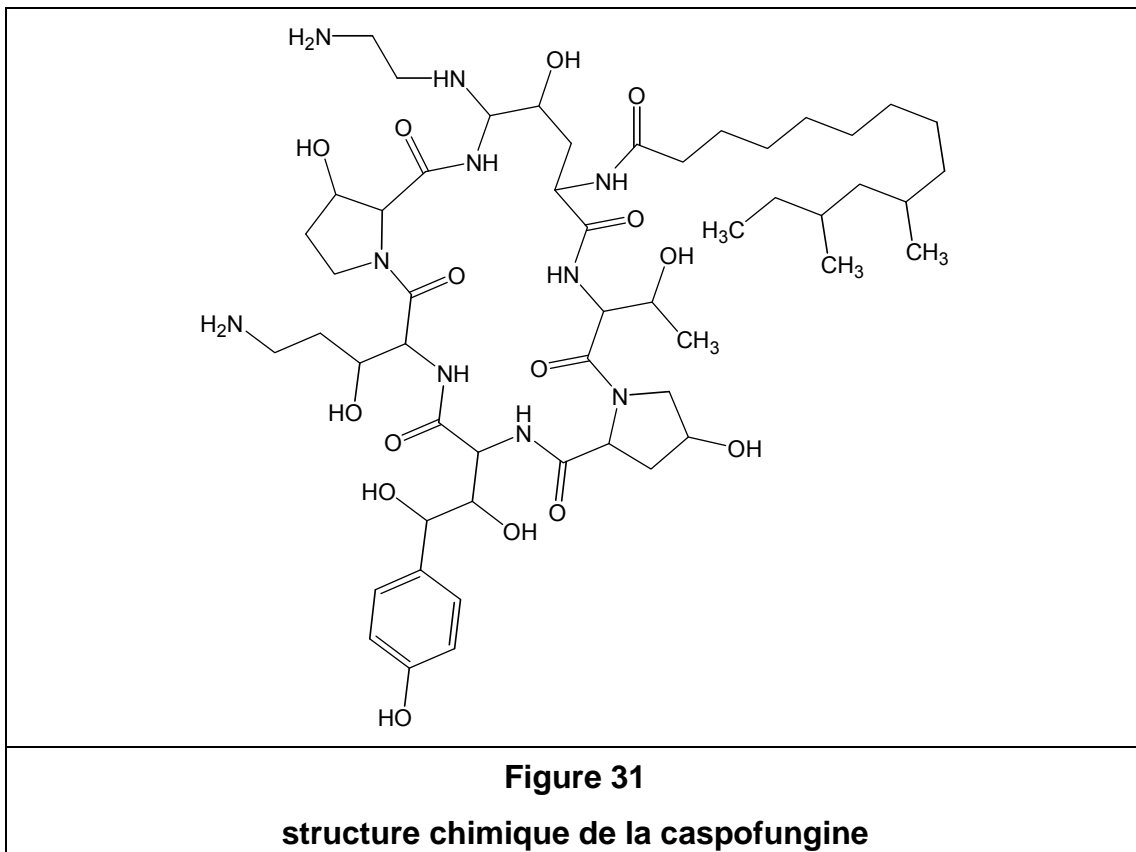
9. POSOLOGIE

La terbinafine s'administre à la dose unique quotidienne de 250 mg.

ECHINOCANDINES

1. STRUCTURE CHIMIQUE

Un seul dérivé semi-synthétique dans cette famille est actuellement enregistré pour l'usage en clinique humaine: il s'agit de la caspofungine.



2. MODE D'ACTION

La caspofungine est un inhibiteur de la synthèse du β -(1,3)-D-glycan, un composant essentiel de la paroi des champignons, qui assure son intégrité et sa rigidité. Elle agit comme inhibiteur non compétitif de la β -(1,3)-D-glycan synthase, l'enzyme qui catalyse la polymérisation de l'UDP-glucose en β -(1,3)-D-glycan. La fragilisation subséquente de la paroi peut entraîner la lyse de la cellule.

2.1. Caractéristiques de l'activité antifongique

La caspofungine présente une activité concentration-dépendante. Elle est fongistatique ou fongicide, selon les souches. Elle présente un effet post-antifongique long (> 12 h), qui est lui aussi, concentration-dépendant. Son activité est accrue en présence de monocytes, probablement parce que ceux-ci contribuent à fragiliser la paroi.

La caspofungine présente une synergie avec les autres antifongiques (azolés, amphotéricine).

3. RESISTANCE

La résistance n'a pas encore été décrite en clinique, mais l'usage du produit est encore très limité. *In vitro*, on a pu obtenir des souches de *C. albicans* présentant un haut niveau de résistance par mutation au niveau des gènes régulateurs des systèmes de synthèse du β -(1,3)-D-glycan.

4. SPECTRE D'ACTIVITE

La caspofungine présente une activité intéressante vis-à-vis de champignons d'intérêt clinique, essentiellement *Candida* et *Aspergillus* spp. Elle est en revanche peu active sur *Cryptococcus neoformans*.

5. INDICATIONS

La caspofungine est proposée pour le traitement

- des candidoses (oropharyngées, oesophagiennes)
- des aspergilloses invasives chez les patients qui ne répondent pas ou sont intolérants aux autres traitements.

6. PHARMACOCINETIQUE

La caspofungine est mal résorbée par voie orale.

La caspofungine est liée à 96 % aux protéines plasmatiques. Son volume de distribution est faible (environ 0.15 L/kg). Elle a toutefois tendance à s'accumuler dans l'organisme lors d'un traitement prolongé (25-50 % d'augmentation de l'AUC après 2 à 3 semaines de traitement).

La caspofungine est métabolisée par le foie (hydrolyse en produits inactifs). Sa demi-vie plasmatique est d'environ 10 h.

7. EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus courants relevés à ce jour sont une phlébite au site d'injection, de la fièvre, des nausées et vomissements.

8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La cyclosporine augmente l'AUC de la caspofungine de 30 %; ce qui peut entraîner une toxicité hépatique. La coadministration de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée. Par ailleurs, divers inducteurs des cytochromes P450 peuvent réduire les taux circulants de caspofungine (rifampicine, divers inhibiteurs de protéases du HIV, phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone). En cas d'absence de réponse clinique chez des patients recevant l'un de ces médicaments, on recommandera une détermination du taux sérique de caspofungine.

9. POSOLOGIE

La caspofungine s'administre à la dose de 70 mg le premier jour, puis de 50 mg les jours suivants (en raison de son accumulation dans l'organisme).

PHARMACOTHERAPIE DES INFECTIONS FONGIQUES

Le traitement des infections fongiques s'envisage essentiellement en fonction du site infecté, du champignon en cause, de la gravité de l'infection et de son caractère évolutif, et en très grande partie, de l'état des défenses de l'hôte.

On distinguera:

- les infections superficielles acquises à partir de la flore cutanée gastrointestinale ou génito-urinaire, qui répondent généralement à un traitement local;
- les infections profondes, qui touchent le plus souvent les patients immunodéprimés et réclament un traitement par voie orale. Une administration intraveineuse s'impose lorsqu'elles acquièrent un caractère invasif ou chronique.

1. LES MYCOSES SUPERFICIELLES

Il s'agit des candidoses, des dermatophyties (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*) et des pityrosporoses.

Les manifestations les plus communes de la candidose sont le muguet (infection oropharyngée) et l'infection vaginale, répondant bien à un traitement topique, sauf chez les hôtes immunodéprimés (tableau 46). Des infections localisées dans d'autres territoires existent cependant, surtout chez les immunodéprimés (oesophagite, candidose intestinale).

Les dermatophyties et pytirosporoses sont généralement bénignes et traitées par des antifongiques topiques. Seules les formes chroniques récidivantes d'infections à *Trichophyton* demandent un traitement par voie orale.

2. LES MYCOSES PROFONDES

Quelques règles générales se dégagent, malgré la variété des champignons en cause et des sites infectés. Les atteintes pulmonaires aiguës, souvent asymptomatiques chez le sujet immunocompétent, ne nécessitent pas de traitement systématique. Par contre, la sévérité de l'infection chez l'immunodéprimé ou le passage à la chronicité inciteront à l'instauration d'un traitement généralement par voie intraveineuse. Les infections disséminées, méningées ou menaçant le pronostic vital, demanderont des traitements offensifs, et parfois des associations d'antifongiques (tableau 47).

Dans chacun des cas, le choix des antifongiques utilisés devrait reposer sur l'identification de l'agent infectieux, pour s'assurer de sa sensibilité au traitement.

2.1. Les infections opportunistes

Ces infections sont dues à des champignons faisant partie de la flore commensale et la seule mise en évidence de ces champignons dans un spécimen biologique n'est donc pas un critère suffisant pour le diagnostic d'une pathologie invasive (à l'exception de prélèvements de sites normalement stériles).

Mises à part les infections locales discutées précédemment, il existe chez les patients immunodéprimés des candidoses profondes (rein, système nerveux, os, oeil), souvent consécutives à une invasion au départ du tube digestif. Elles sont généralement traitées à l'amphotéricine B ou au fluconazole. Le voriconazole est actif sur le plus grand nombre d'espèces de *Candida*

Aspergillus, un champignon ubiquitaire, pénètre le plus souvent dans l'organisme par inhalation massive et cause dès lors des infections bronchopulmonaires. La simple colonisation des voies respiratoires ou d'une cavité pulmonaire (Aspergillome) ne nécessite pas de traitement. L'invasion des poumons ou, moins fréquemment, d'autres territoires, demandera un traitement soit à l'amphotéricine B, soit à l'itraconazole ou au voriconazole, qui, contrairement aux autres azoles (kétoconazole, miconazole, fluconazole) ont démontré une activité envers *Aspergillus*.

2.2. Infections à champignons pathogènes

- Histoplasmoses: l'histoplasmosose est causée par l'inhalation de *Histoplasma capsulatum*. Chez la majorité des patients, ce champignon cause une infection asymptomatique ou donnant des symptômes grippaux limités. Cependant, l'exposition de patients immunodéprimés à un inoculum important va entraîner le développement intraphagocytaire des champignons et donner lieu à une infection disséminée. L'infection pulmonaire chronique est quant à elle favorisée par des lésions pulmonaires préexistantes.

L'amphotéricine B est l'antifongique de choix pour les infections chroniques ou le traitement d'attaque des infections disséminées. Des études récentes indiquent cependant l'efficacité de l'itraconazole.

- Blastomycoses: *Blastomyces dermatitis* infecte d'abord les poumons, mais il peut être à l'origine de différentes manifestations pulmonaires (mimant la tuberculose) ou non pulmonaires (infections de la peau, des os, du tractus génito-urinaire principalement).

Le traitement de l'infection pulmonaire limitée semble peu efficace pour prévenir la dissémination du champignon. Les infections pulmonaires chroniques seront traitées en premier choix par de l'itraconazole ou en second choix par de l'amphotéricine B ou du fluconazole. Les atteintes du système nerveux central seront plutôt traitées à l'amphotéricine B intraveineuse, pour des raisons de pénétration dans ce territoire.

- Coccidioïdomycoses: *Coccidioides immitis* prolifère sur le sol humide, surtout en Amérique, mais s'est disséminé au cours des dernières années suite aux mouvements de populations de plus en plus fréquents. Le site d'infection primaire est le plus souvent pulmonaire, mais l'apparition d'une pathologie symptomatique est rare. Elle se manifeste le plus souvent par une pneumonie aiguë disparaissant spontanément en quelques jours, mais peut aussi évoluer en pneumonie chronique et parfois disséminer vers la peau, les ganglions lymphatiques, les os et les méninges.
Le traitement est difficile, et les résultats imprédictibles. On utilisera amphotéricine B ou azoles, en réservant au traitement des méningites l'amphotéricine B par voie intraveineuse ou le fluconazole, qui sont les seuls à pénétrer suffisamment dans le système nerveux central.
- Cryptococcose: *Cryptococcus neoformans* est un champignon ubiquitaire, fréquemment responsable d'infection par inhalation chez les patients immunodéprimés. Outre les atteintes pulmonaires, *Cryptococcus* peut aussi causer des méningites. Les antifongiques de choix sont amphotéricine B et 5-fluorocytosine, en association.

tableau 46: traitement des mycoses superficielles

pathogène	pathologie	antifongiques de choix	alternatives
<i>Candida</i>	infection cutanée	nystatine, clotrimazole, miconazole	
	infection muocutanée chronique	fluconazole	amphotéricine B, itraconazole
	muguet	nystatine, miconazole	fluconazole, itraconazole
	infection vaginale	azole local ou oral	nystatine
<i>Microsporum</i>	dermatophytie	azole	
<i>Trichophyton</i>	dermatophytie	itraconazole	
<i>Pityrosporum</i>	dermatophytie	kétoconazole, éconazole	

tableau 47: traitement des mycoses profondes

pathogène	pathologie	antifongiques de choix	alternatives
<i>Candida</i>	septicémie endocardite	amphotéricine B (0.5-1 mg/kg) amphotéricine B (+ flucytosine) (0.5-1 mg/kg) (100 mg/kg)	fluconazole (400 mg)
	infection disséminée	amphotéricine B + flucytosine (0.5-1 mg/kg) (100 mg/kg)	
	infection oropharyngée	fluconazole (100-200 mg)	itraconazole (400 mg/j) amphotéricine B (0.5-1 mg/kg)
	infection urinaire Infection profonde chez l'immunodéprimé ou résistante aux autres azoles	fluconazole (100-200 mg) voriconazole (2X200 mg)	amphotéricine B (0.5-1 mg/kg)
<i>Aspergillus</i>	infection invasive	amphotéricine B (1-1.15 mg/kg)	itraconazole (2 x 200 à 300 mg) voriconazole (2 X 200 mg)
<i>Histoplasma</i>	infection pulmonaire chronique	itraconazole (2 x 200 mg)	
	infection pulmonaire disséminée	itraconazole (2 x 200 mg)	
	infection du système nerveux central	amphotéricine B (0.5-1 mg/kg)	itraconazole (2 x 200 mg)
<i>Blastomyces</i>	infection pulmonaire	itraconazole (1 ou 2 x 200 mg)	amphotéricine B (0.5 mg/kg)
	infection disséminée	itraconazole (1 ou 2 x 200 mg)	
	infection à pronostic réservé	amphotéricine B (0.5-1 mg/kg)	
<i>Coccidioides</i>	infection pulmonaire sévère	itraconazole, fluconazole, (2 x 200 mg)(400 à 800 mg) kétoconazole (1 ou 2 x 400 mg)	amphotéricine B (0.5-1 mg/kg)
	méningite	fluconazole (400 à 800 mg)	amphotéricine (0.5-0.6 mg/kg)
	infection disséminée	amphotéricine B + fluconazole	
<i>Cryptococcus</i>	infection pulmonaire progressive	fluconazole (200 mg)	amphotéricine B + flucytosine (0.5-0.7 mg/kg)(100 mg/kg)
	infection disséminée méningite	amphotéricine B + flucytosine amphotéricine B + flucytosine	
<i>Rhizopus</i>	mucormycose	amphotéricine B (0.5-1 mg/kg)	
<i>Sporotrix</i>	sporotrichose	amphotéricine B, fluconazole, itraconazole (0.5 mg/kg), (2 x 400 mg), (200 mg)	