

Antibiothérapie

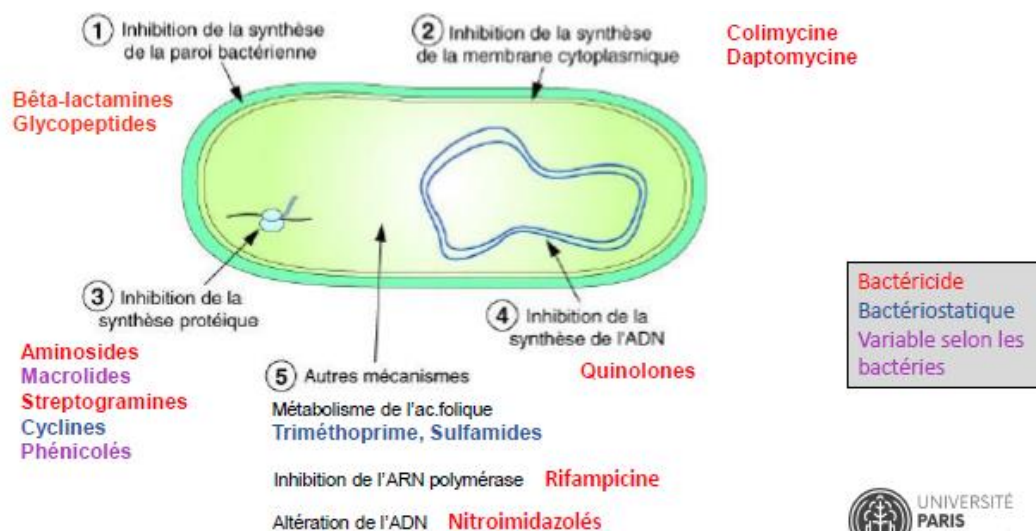
Principes généraux : lavage des mains avec un savon/solution hydro-alcoolique, toute fièvre n'est pas d'origine infectieuse, la plupart des infections sont virales, ne pas prescrire un antibiotique en cas de fièvre isolée, l'ATB n'a pas d'effet immédiat sur les symptômes (fièvre et douleur) qui nécessitent un TT symptomatique, les allergies vraies aux ATB sont rares et peu documentées, un ATB a toujours un impact sur l'écologie des flores commensales (flore microbienne du TD, des voies respiratoires, de la muqueuse vaginale et de la peau)

Prise en charge thérapeutique : fonction de la **localisation de l'infection**, de la **sensibilité aux ATB** (d'après l'antibiogramme), du **terrain** (nné, nourrisson, jeune enfant, personne âgée, femme enceinte), du risque d'émergence de **résistance** (TT le + court possible)

Conseils de prescription : diagnostic précis (recours aux tests rapides d'orientation diagnostique TROD si possible) ou TT probabiliste en se référant à l'étiologie bactérienne la + probable, prendre en compte les caractéristiques du patient (âge, poids, fonction hépatique et rénale, fragilité, grossesse et allaitement), choix d'un ATB ayant le spectre le + étroit possible, durée de TT la + courte possible (pour éviter la sélection de souches résistantes), privilégier la VO, évaluer l'efficacité du TT sur les symptômes après 48-72h

Pas d'ATB (virales +++): rhinopharyngite aiguë, angine virale, grippe, otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant de + de 2 ans, OMA congestive et otite séromuqueuse, otite externe (en dehors de l'otite externe maligne du diabétique), otorrhée sur drain, bronchite aiguë de l'adulte sain (y compris chez le fumeur), exacerbation aiguë d'une bronchite chronique simple (sans obstruction), exacerbation aiguë d'une BPCO légère ou modérée en l'absence de sécrétions purulentes), bronchiolite ou trachéobronchite d'évolution favorable dans les 72h en l'absence d'OMA associée, sinusite maxillaire de l'enfant ou de l'adulte quand l'évolution sous TT symptomatique est favorable

Cibles/mécanismes d'action des ATB :



I Terrain

I.1 Insuffisance hépatique

- Rationnel :** éviter les antibiotiques hépatotoxiques, préférer les médicaments les moins métabolisés par le foie

Utilisables	Réduire la posologie	Surveiller le BHC*	CI
Pénicillines A, ofloxacine, ciprofloxacine, vancomycine, fosfomycine	Ceftriaxone, uréidopénicillines (pipéracilline), isoniazide, pyrazinamide, métronidazole	Clindamycine, acide fusidique, triméthoprim, sulfamides, pénicillines M	Macrolides Aminosides Nitrofurantoïne

*BHC = Bilan Hépatique Complet

I.2 Insuffisance rénale

- Prescription réservée aux situations cliniques pour lesquelles aucune alternative thérapeutique n'est possible :** aminosides (amikacine, tobramycine, gentamicine), glycopeptides (vancomycine, teicoplanine), colistine, sulfamides (sulfaméthoxazole, sulfadiazine), β -lactamines, thiampénicol, FQ
- Pas de modification posologique :** macrolides, rifampicine, isoniazide, cyclines, acide fusidique, métronidazole
- CI :** polymyxine (polypeptides), amphotéricine B (antifongique), acide pipémidique, nitrofurantoïne

- Adaptations posologiques en cas d'IR :
 - β -lactamines : ↓ dose plutôt qu'espacement des doses
 - FQ : espacement des doses
 - Glycopeptides : ↓ doses
 - Aminosides : espacement des doses lorsque la dose efficace (pic) est trouvée
 - Cotrimoxazole : ↓ dose et espacement selon la clairance

I.3 Femme enceinte et allaitante (cf. CRAT)

Autorisés	Contre-indiqués
β -lactamines : pénicillines, céphalosporines Macrolides Acide fusidique (crème CI infections mammaires et allaitement) Fosfomycine Vancomycine Métronidazole (pas en début de grossesse) Rifampicine et autres antituberculeux	Quinolones : atteinte des cartilages de conjugaison (2-3 jrs max) Phénicolés (thiophénicol) : atteinte hématologique, névrite optique, atteinte cochléaire et vestibulaire, syndrome de Grey du nné (vomissements, léthargie, hypothermie, hypotension, cyanose, mort) Cyclines : pigmentation et agénésie dentaire (dent de lait), inhibition temporaire de croissance osseuse Cotrimoxazole : ictère nucléaire à la naissance, ne pas utiliser dans le dernier trimestre ! Aminosides : 2-3 j uniquement si vital (risque de surdité chez le nn�)

I.4 Gériatrie

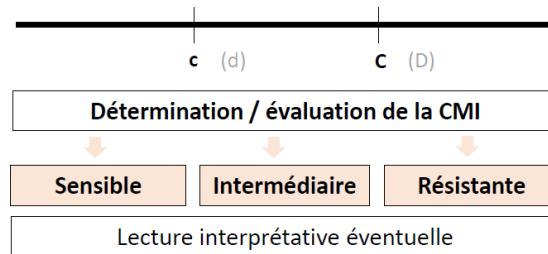
- **Toutes les familles** sont **administrables** chez le sujet  g  si nécessaire
- Attention :
 - **Quinolones** : risque de la **rupture des tendons**, **neurotoxicité**   type de désorientation
 - **Aminosides** : majoration de l'**IR** => injection monodose quotidienne de 1 à 4 jrs max en général
 - Absence d'**interactions médicamenteuses** (ex : AVK, médicaments du SNC)
 - Adapter la **posologie** en cas d'**IR** ou d'**IH** et en fonction du **poids corporel** => **ne pas diminuer systématiquement** la poso
- Mode d'administration :
 - Voie orale : attention aux problèmes de déglutition => vérifier la galénique (taille des cp,  crasables ?, sirop, sachets)
 - Voie parentérale : voie SC si possible, limiter le nb d'injections/jr
- Prévention des infections : **vaccinations** (grippe, pneumocoque, tétanos), hydratation et nutrition suffisante, hygiène

II Sensibilité, résistances

- Index thérapeutique = dose toxique/dose thérapeutique => recherche index thérapeutique élevé (aminoside faible, macrolide élevé)
- 2 types d'activités des ATB :
 - Activité **bactériostatique** ($CMI^1/CMB^2 = 4-16$) : arrêt de la croissance bactérienne
 - Activité **bactéricide** ($CMI/CMB = 1-2$) : cellules bactériennes non revivifiables (effet létal)
 - ⇒ Infections graves
 - ⇒ Foyers peu accessibles aux cellules de la réponse immunitaire (ex : endocardite)
 - ⇒ ID
- Quotient thérapeutique : C_{max}/CMI => important pour le choix de l'ATB (en clinique, il faut $C_{max} > 3 \times CMI$)
- Détermination de l'activité bactériostatique (CMI) par antibiogramme : en 24h (estimation en 6h)
 - Méthode par diffusion en milieu gélosé :
 - ⇒ Méthode des **disques** : inoculum bactérien calibré + disque ATB => **corrélation diamètre d'inhibition/CMI** par droites de concordance
 - ⇒ Méthode du **E-test** : concentration croissante d'AB => ellipse d'inhibition
 - Méthode en milieu liquide
- Catégorisation sensible/intermédiaire/résistante :
 - Souche **sensible** ($CMI < 0,1$ mg/l) : **probabilité succès thérapeutique acceptable** lors d'un TT par voie systémique à la **posologie recommandée** ($CMI \ll$ concentrations in vivo) => taux de R indiqué si > 10% de souches résistantes
 - Souche **intermédiaire** : **succès thérapeutique imprévisible**
 - Souche **résistante** ($CMI > 1$ mg/l) : **probabilité élevée d' ch c thérapeutique** quel que soit le TT ($CMI >$ concentrations in vivo) => taux de souches résistantes > 90%

¹ **CMI** (Concentration Minimale Inhibitrice) = plus faible concentration d'ATB capable d'inhiber toute croissance bactérienne visible

² **CMB** (Concentration Minimale Bactéricide) : plus faible concentration d'ATB capable d'entraîner une réduction de 4 log d'inoculum



*c et C sont les concentrations critiques inférieure et supérieure

- Résistance naturelle/acquise :
 - Résistance **naturelle** : ensemble des souches d'une espèce bactérienne (ex : *E.coli* et vancomycine)
 - Résistance **acquise** : apparition de souches au sein d'une espèce bactérienne naturellement sensible (ex : *E.coli* et amox)
 - **Spectre d'activité** : ensemble des espèces habituellement sensibles à cette ATB (ex : vancomycine et Gram +)
- Mécanismes de résistance aux ATB :
 1. **Inactivation de l'ATB** : enzymes bactériennes modifiant sa structure, défaut d'activation
 2. **Modification cible**
 3. **Séquestration de l'ATB, protection de la cible**
 4. **Imperméabilité** : modification quantitative ou qualitative des porines
 5. **Efflux** : pompes à efflux
- ATB inhibiteurs de la **synthèse de la paroi** :
 - **β-lactamines** :
 - ⇒ Mécanisme d'action : inhibition des **transpeptidases (PLP)** (car analogues stériques de D-Ala)
 - ⇒ Mécanismes de résistance :
 - Chez les **Gram -** : hydrolyse de l'ATB (*EB, pseudomonas*), **imperméabilité** (*EB, pseudomonas*), modification de la cible (*Neisseria*), **efflux** (*Pneumocoque, entérocoque*)
 - Chez les **Gram +** : hydrolyse de l'ATB (*staphylocoques*), modification de la cible (*Pneumocoque, entérocoque*)
 - **Glycopeptides** (vancomycine, teicoplanine) :
 - ⇒ Mécanisme d'action : empêche la **synthèse du peptidoglycane**
 - ⇒ Mécanisme de résistance : **modification de la cible**
- ATB inhibiteurs de la **synthèse protéique (transcription, traduction)** :
 - Inhibition de la **transcription** : **Rifampicine** (antituberculeux, antistaphylococcique)
 - ⇒ Mécanisme d'action : fixation sur l'**ARN polymérase ADN dépendante**
 - ⇒ Mécanisme de résistance : **mutation ARN-polymérase**
 - Inhibition de la **traduction** : **Aminosides** (streptomycine, gentamicine, nétilmicine, amikacine)
 - ⇒ Mécanisme d'action : fixation **SU 30S du ribosome** => erreurs de lecture de l'ARNm
 - ⇒ Mécanisme de résistance : **défaut de pénétration, inactivation enzymatique, altération de la cible**
 - **Macrolides** :
 - ⇒ Mécanisme d'action : liaison à **ARN 23S**
 - ⇒ Mécanisme de résistance : **imperméabilité (R naturelle), méthylation de la cible ribosomale (R acquise)**
- ATB inhibiteurs de la **réplication de l'ADN : quinolones**
 - Mécanisme d'action : inhibiteurs des **topoisomérases bactériennes** (qui régulent la topologie de l'hélice d'ADN, cad son sur-enroulement, la formation de boucles... => interviennent lors de la réplication)
 - Mécanisme de résistance : **modification de la cible** (mutations des topoisomérases), ↓ expression des porines (**imperméabilité**), **hyperactivité des pompes à efflux**, **protection de la cible** (mécanisme QNR = « Quinolone Resistance » = protéine s'intercalant entre ADN-gyrase et quinolone)
- Supports génétiques de la résistance :
 - Gènes **chromosomiques** : présents à l'état sauvage (résistance naturelle) ou modifiés par mutation (résistance acquise) => **résistance stable** par transmission verticale
 - Gènes appartenant à des **éléments mobiles** (plasmides, transposons) => **résistance plus instable** (transmission verticale et horizontale = potentiel épidémique car transfert vers bactérie de même espèce ou d'un autre espèce)
- Résistance par **mutation** (≈ 10% des résistances) :
 - Rares, stables (transmission verticale), spontanées (non induites par l'ATB), discontinues (successives => R)
 - Risque élevé de sélection de mutants résistants => association d'ATB
 - Mutation d'un gène domestique (transcriptase => rifampicine ; topoisomérase => quinolones), d'un gène impliqué dans la perméabilité (porine), d'un gène impliqué dans l'efflux, de gènes de régulation ou dans les promoteurs (céphalosporinase)
- Résistance par **recombinaison** (par transformation bactérienne) :
 - Un des 3 mécanismes d'échange d'information génétique entre bactéries
 - Transfert et recombinaison génétique d'un fragment d'ADN libre au sein d'une même espèce (ou entre espèces proches)

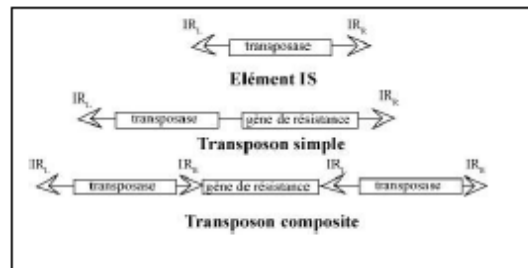
▪ Résistance par **éléments génétiques mobiles** :

• **Plasmides** :

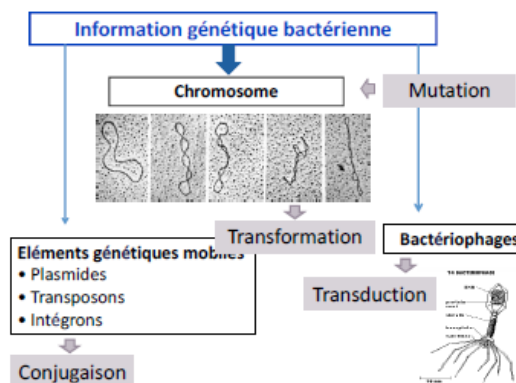
- ⇒ Molécule d'ADN **bc circulaire**, extrachromosomique, **réplication autonome**, gènes de R aux ATB, séquences d'insertion
- ⇒ Transfert de plasmides entre 2 bactéries par **bactériophages** (transduction) ou **conjugaison bactérienne**
 - 2^e mécanisme d'échange d'information génétique = transfert d'ADN de **bactérie mâle vers bactérie femelle** qui **nécessite contact et appariement**
 - Facteur F : donne la polarité, code pour la synthèse de pili sexuels et pour son insertion possible au chromosome bactérien => permet le transfert
 - Pilis reconnaissent des zones de contact sur les bactéries réceptrices => rapprochement => pont cytoplasmique => transfert d'ADN chromosomique (partiel) ou de plasmide
- ⇒ Utilisation en clonage moléculaire : insertion d'un gène d'intérêt dans un plasmide « vecteur » (= « recombinant ») => « transfection » d'une bactérie (E. coli) par le plasmide => expression de la protéine d'intérêt par la bactérie

• **Transposons** :

- ⇒ **Séquence d'ADN capable de promouvoir sa translocation sur le chromosome ou un plasmide**
- ⇒ **Incapable d'autoréplication**
- ⇒ Transfert en s'intégrant dans un réplicon (plasmide +++) ou autotransférable



- **Intégrons** : système de capture de gènes, capable d'intégration sur un réplicon en aval d'un site spécifique d'attachement (att) et d'expression de ces gènes, capable de s'exciser
- **Cassettes** : élément mobile, capable de s'insérer dans un intégron, comporte le site de recombinaison attC reconnu par l'intégrase de l'intégron



III Interactions

III.1 Influence de l'alimentation

A jeun	Pendant	Après
Ciprofloxacine	Métronidazole	Céfaclor 1h après
Norfloxacine	Clarithromycine	Céfuroxime 30 min
Erythromycine	Amoxi-Ac Clavulanique (pas de lait)	
Fosfomycine	Cotrimoxazole	
Rifampicine	Cefpodoxime	
Isoniazide		
Phénoxyéthylpenicilline		

Oxacilline (pas de jus de fruit et solutions acides)

Absorption : éviter lait/alcool/jus de fruit, chélation des FQ et des tétracyclines (Ca, Mg, Fe, Al)

III.2 Interactions médicamenteuses

Anti coagulants oraux (PE)	Topiques gastro-intestinaux à base de Mg et Al, antiacides antianémique à base de fer	Alcool (AD)
Cyclines	Lincosamides	Céfamandol
Céphalosporines: céfamandole, céfotétan, ceftriaxone	Cotrimoxazole	
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	
Nitro 5 imidazolés		Nitro 5 imidazolés
Sulfamides		
Macrolides		
	Tétracyclines	

Administer l'ATB 2-3h avant ou après l'antiacide ou le complément de fer

- Contre-indications (CI) :
 - Cotrimoxazole (Triméthoprim-sulfaméthoxazole)/méthotrexate
 - Cyclines/rétinoïdes
 - Oxazolidinones (linézolide)/bupropion, dextrométhorphan, IMAO B, tramadol, triptans
 - Erythromycine, clarithromycine, télicycline/simvastatine
- Inhibition enzymatique : **macrolides** (érythromycine, clarithromycine, josamycine), **azolés**
- Inducteur enzymatique : rifampicine et oestro-progestatifs

IV Modalités de prise et de conservation

- Posologie en dose/kg :
 - **Augmentin®** : les **enfants ≥ 40 kg** doivent être traités avec les formulations utilisées chez l'**adulte**
 - **Orelox®** : la pipette est gravée de 5 à 25 kg (donc la solution ne peut pas être utilisée pour des enfants de poids supérieur)
- Modalités de conservation :

ATB	TEMPERATURE	DELAI CONSERVATION
Clamoxyl® amoxicilline	T<25°	7j
Augmentin® amoxi+ac.clavulanique	Entre 2 et 8°C	7j sans congélation
Zythromax® azithromycine	T<25°C	5j
Zeclar®, Naxy® clarithromycine	T ambiante	14j, ne pas mettre au réfrigérateur
Pediazole® érythromycine+ sulfafurazole	Entre 2 et 8°C	10j
Ciflox® ciprofloxacine	T ambiante	15j, réfrigérateur interdit

- Voie orale :
 - En cas d'**infections peu à moyennement sévères**
 - Avantages : facilité d'administration, traitement ambulatoire
 - Voie impossible si mauvaise absorption (ex : vancomycine, aminosides, amphotéricine B, polymyxines) => situation particulière : administration par VO d'antibiotiques non absorbés PO pour le traitement d'infections locales du tube digestif (ex : prescription de vancomycine orale dans le traitement de la colite pseudomembraneuse à *Clostridium*)
 - Exclusion : méningite, endocardite gauche, infection sur cathéter
- Voie intraveineuse :
 - En cas d'**infections graves** et/ou potentiellement mortelles pour lesquelles
 - ⇒ Des concentrations plasmatiques + élevées que celles obtenues lors d'une administration orale sont nécessaires
 - ⇒ De fortes posologies et une efficacité immédiate sont requises
 - Patients **inconscients, incapables d'avaler**, victimes de **nausées et vomissements**, ou présentant des problèmes de **malabsorption, non compliant**
- Voie intramusculaire :
 - **Efficacité IM = IV**, si la masse musculaire est convenable, non sclérosée suite à des injections répétées
 - La **douleur** liée à l'injection peut être un problème
 - Suppose l'**absence d'anomalie de l'hémostase ou de traitement anticoagulant efficace**
- Voie intrathécale ou intraventriculaire : nécessaire dans le traitement de **méningites** avec des antibiotiques tels que la vancomycine (mauvaise pénétration de la barrière hématoencéphalique)

- **Voie topique** : infections ophtalmologiques (collyre, crème, pommade, gel....) et cutanées.....
 - Indications : désinfection de la peau, impétigo, acné, élimination du portage nasal de *S. aureus*, prophylaxie d'infection des plaies propres/plaies opératoires/brûlures/infections liées aux cathéters
 - Avantages : facilité d'administration, **concentration élevée au site d'infection**, **moindre risque d'effets indésirables**
 - Antibiotiques topiques les plus courants : bacitracine (collyre), néomycine (collyre, solution auriculaire, dermato), polymyxine B (collyre), mupirocine, acide fusidique

DERMATOLOGIE	OPHTALMOLOGIE
Acide fusidique	Acide fusidique
Auréomycine (chlortétracycline)	Auréomycine
Flamazone (sulfadiazine argentique)	Atebemyxine (néomycine + polymyxine B)
Mupiderm (mupirocine)	Cébemyxine (néomycine + polymyxine B)

- **Voie sous-cutanée (SC)** :
 - **Seuls 3 antibiotiques** ont l'AMM pour la voie SC : **amikacine, ceftriaxone, thiamphénicol**
 - Fréquente en **gériatrie** : cuisse, bras, côté du thorax ou abdomen
 - Circonstances d'utilisation possibles, sur prescription médicale : VO impossible, capital veineux pauvre, nécessité urgente de mise en œuvre, préservation du confort (et/ou de la mobilité) du malade
 - Principaux EI décrits ou observés lors de l'utilisation de cette voie : douleur locale, inflammation, induration aux sites d'injections, infection, abcès, nécrose aux sites d'injections

V Principaux effets indésirables des antibiotiques

- Bêta-lactamines : allergie, troubles digestifs (NVD), convulsions
- Aminoglycosides : néphrotoxicité, ototoxicité, blocage neuromusculaire
- Sulfamides : hypersensibilité, myélosuppression
- Macrolides : troubles gastrointestinaux, cholestase, interactions médicamenteuses
- Quinolones : cartilage, tendinites, SNC (épilepsie), photosensibilisation
- Glycopeptides : néphrotoxicité
- Cyclines : photosensibilité, atteinte os-dents (enfants)
- Linezolid : thrombopénie, hépatotoxicité, neuropathies

Tous les ATB réduisent la synthèse de vitamine K par déséquilibre de la flore intestinale => potentialisation des AVK

VI Principales caractéristiques des antibiotiques

- **Abréviations** :
 - **BMR** = Bactéries Multi-Résistantes
 - **ERV** = Entérocoques Résistants à la Vancomycine
 - **PAMR** = Pseudomonas Aeruginosa MultiRésistants
 - **ABMR** = A. Baumannii MultiRésistants
 - **SARM** = Staphylococcus Aureus Résistants à la Méricilline
 - **PSDP** = Pneumocoques de Sensibilité Diminuée à la Pénicilline
 - **BLSE** = Bêta-Lactamases à Spectre Étendu (chez Entérobactéries)
 - **ERG** : Entérocoque Résistant aux Glycopeptides

	Pénicillines	Fluoroquinolones	Aminosides	Macrolides	Glycopeptides	Tétracyclines
Action	Bactéricide	Bactéricide rapide	Bactéricide rapide	Bactériostatique ± bactéricide	Bactéricide lent	Bactériostatique
Dépendance	Temps	Dose ± temps	Dose		Temps	
Diffusion	Faible : œil, prostate, MO, LCR, placenta	+++ tissus	Rapide dans liquides bio et tissus sauf méninges	+++ tissus et intracellulaire sauf SNC et urine		+++ tissus et intracellulaire sauf SNC
Excrétion	Rénale ou biliaire	Rénale ou biliaire	Rénale	Biliaire		Extra-rénale
½ vie	Courte	4-12h		Très variable	Variable	20h
Admin	IV, IM, PO	IV, PO	IV, IM		IV	PO
Spectre	Du + large (ticar, pipéra) au + étroit (péni G et V)	BG- : E. coli, Kleb, CG+ : SAMS, légionnelles	BG- : E. coli, Klebsiella, Proteus, H. influenzae, BG+ : listéria, CG+ : staphylocoque, CG- : Neisseria	Streptocoques, Mycoplasme, Chlamydiae	SAMS, Entérocoque, Pneumocoque, Péni R	G intracellulaire, CG+ : SAMS, pneumocoque, péni S, streptocoques

- **Bactéricidie temps dépendante** : β-lactamines, glycopeptides
 - T (temps d'exposition) > CMI : temps pdt lequel la concentration de l'ATB se situe au-delà de la CMI

- Détermine l'activité d'ATB qui ne présente pas ou peu d'effet post-antibiotique et dont l'effet bactéricide dépend du temps d'exposition mais pas de la concentration

- **Bactéricidie concentration dépendante** (ex : aminosides) : Cmax/CMI : indicateur d'efficacité pour les ATB dont l'activité bactéricide ☒ avec la concentration et qui présentent un effet postantibiotique important et dépendant de la dose
- **Diffusion** : coefficient de pénétration, caractéristiques de l'organe ou du compartiment (pH, perméabilité membranaire, vascularisation, débit sanguin) => œil (barrière hémato-oculaire et cornéo-sclérale), prostate (capillaires de la glande prostatique), SNC (barrière hémoméningée, barrière hémocéphalique)

Pénicillines A (Amoxicilline, Ampicilline) :

- **Indications** : infections ORL (angines à SGA, otites, sinusites), infections pulmonaires bactériennes à germe sensible (inefficace sur les germes intracellulaires responsables des pneumopathies interstitielles), infections urinaires documentées, gastro-entérites bactériennes, *H. pylori* en trithérapie (IPP + 2 ATB), listeria, endocardites streptococciques, borréliose, fièvre typhoïde, brucellose
- **Résistances naturelles** : *P. aeruginosa*
- Synergie avec les aminosides et l'acide fusidique, addition avec les FQ, antagonisme avec les antibiotiques bactériostatiques (cyclines, phénycolés)

Inhibiteurs de bêta-lactamase : acide clavulanique, sulbactam, tazobactam

Céphalosporines de 3^e génération (céfixime, cefpodoxime, céfotiam, céfotaxime, ceftriaxone) :

- **Indications** :
 - ✓ Voie orale : infections ORL (sinusites, angines, otites) et respiratoires (pneumonies, surinfections bactériennes des bronchites aiguës et EABC), pyélonéphrites et infections urinaires basses
 - ✓ Voie parentérale : TT probabiliste des infections sévères (purpura fulminans, bactériémie) ou nosocomiales (neutropénie fébrile...) souvent en association avec un autre ATB, infections urinaires hautes, infections génitales (gonocoque), infections pulmonaires/ORL, infections méningées (méningocoque, pneumocoque, *E. coli*, *H. influenzae*), maladie de Lyme, fièvre typhoïde, antibioprophylaxie chirurgicale
- **Résistances naturelles** : listeria, *clostridium difficile*
- Bonne diffusion dans LCR, élimination rénale

Macrolides : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine, azithromycine, spiramycine, josamycine

- **Indications** : infections communautaires peu sévères (alternative de choix aux β -lactamines) => infections ORL/pulmonaires (angine à SGA), affections génitales (chlamydia trachomatis, syphilis), infections dermatologiques (érysipèle à streptocoque A, *S. aureus*)
- **Résistances naturelles** : la plupart des BGN (*pseudomonas*, *H. influenzae*)
- Élimination biliaire

Aminosides : Gentamicine, streptomycine, tobramycine, amikacine

- **Indications** : surtout utilisées en association dans les infections graves ou inoculum élevé (car bactéricidie rapide et puissante et pour réduire le risque de sélection d'une BMR) en dose unique journalière pour une durée ≤ 5 jrs en raison de la toxicité
- **Résistances naturelles** : anaérobies strictes, bactéries intracellulaires et tréponèmes
- Élimination urinaire sous forme active

Quinolones : « floxacine »

- **Indications** : larges +++ => infections génito-urinaires (cystite aiguë, pyélonéphrite aiguë, prostatite aiguë), IST (urétrites, chancre mou, salpingite), infections digestives, infections respiratoires basses, infections ORL (otites)
- **Résistances naturelles** : streptocoques dont le pneumocoque (sauf avec les FCAP : levofloxacin, moxifloxacin), anaérobies strictes, listeria, entérocoques
- Bonne diffusion, élimination mixte (sauf pour levofloxacin et ofloxacin à élimination uniquement urinaire), CI ≤ 15 ans
- Pas de FQ en probabiliste, pas de FQ si tt récent par une quinolone

11 VACCINS OBLIGATOIRES avant l'âge de 2 ans pour les nourrissons nés à partir 1^{er} janvier 2018 :

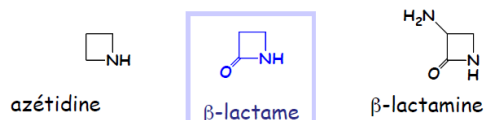
- 1) Diphtérie
- 2) Tétanos
- 3) Poliomyélite
- 4) Coqueluche
- 5) *H. influenzae* b
- 6) Hépatite B
- 7) Méningocoque C
- 8) Oreillons
- 9) Pneumocoque
- 10) Rougeole
- 11) Rubéole

I Généralités

- Mauvaise biodisponibilité : difficulté à atteindre le site infectieux chez le malade
- Recherche d'une nouvelle souche productrice d'ATB :
 - Isolement d'un microorganisme par **récolte et criblage d'échantillons de sol, d'eau**
 - Préparation des extraits grossiers et d'un milieu de culture
 - Après filtration, **recherche et dosage de l'activité ATB** (méthode **par diffusion ou par dilution**)
 - Spéciation : étude de la nature du microorganisme
 - Lyophilisation : conservation de la souche
 - Mise au point des conditions de fermentation => bon développement de la souche et bonne production de l'ATB
 - Amélioration de la souche :
 - ⇒ **Mutagenèse aléatoire** : action d'agents mutagènes physiques ou chimiques (UV, rayons X...), action sur les facteurs génétiques (création de mutants, manipulations biotechnologiques)
 - ⇒ **Génie métabolique** : amélioration des étapes limitantes de la production
 - ⇒ Buts : ↗ conc en produit final, ↓ production de co-métabolites
- Modification chimique d'antibiotiques déjà introduits en thérapeutique => antibiotiques « hémisynthétiques » afin d'↗ l'activité, ↓ toxicité, élargissement ou modification du spectre d'action, amélioration des caractéristiques pharmacocinétiques et métaboliques, ↗ stabilité et ↓ résistance des germes pathogènes.
- Production des antibiotiques :
 - Culture de la souche (= fermentation, exothermique) :
 - ⇒ Milieu de fermentation (liquide) :
 - Élément de base : « **corn steep liquor** » (**CSL**) = **source de sucre, d'azote et de facteurs de croissance**
 - **Adjuvants** : apport glucidique et azoté, sels minéraux, oligo-éléments
 - **Précurseurs biogénétiques de l'ATB**
 - Éléments divers : antimousse...
 - Variation de la composition du milieu selon la phase :
 - 🌱 **Trophophase** : **phase de croissance cellulaire** avec un milieu riche et une température adaptée
 - 🌱 **Idiophase** : **phase de production d'ATB** (= production des métabolites secondaires), variation de température, stress de la souche = déclenchement de la production d'ATB.
 - ⇒ Conditions et modalités de fermentation : **pH, température, stérilité, aération, agitation**
 - ⇒ Contrôles en cours de fermentation : très nombreux et automatisés (température, pH, oxygène dissous, développement des microorganismes, dosage de l'ATB...)
 - Isolement de l'ATB :
 - ⇒ **ATB exocellulaires** : **filtration directe**
 - ⇒ **ATB endocellulaires** : **libération préalable de l'ATB**
 - ⇒ Extraction et purification des ATB : dépendent des propriétés physico chimiques de chaque ATB (polarité, pK, stabilité...)
- Emplois :
 - Caractéristiques de l'activité ATB :
 - ⇒ En principe, aucune activité pharmacologique ni toxicité sur l'organisme du malade
 - ⇒ Action au niveau de la paroi bactérienne (β -lactamines), la membrane cytoplasmique (ATB polypeptidiques), du ribosome et de la synthèse protéique (aminosides, macrolides), de l'ADN nucléaire (anthracyclines)
 - Choix de l'ATB : activité et innocuité
 - ⇒ Vérification de la **sensibilité du germe** : **antibiogramme ou CMI**
 - ⇒ Fonction de la **localisation du germe pathogène** et des **caractéristiques métaboliques et pharmacocinétiques de l'ATB**

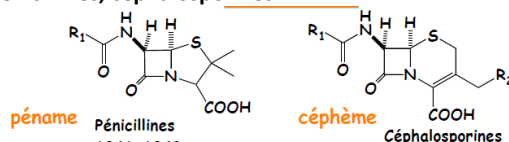
▪ β -lactames :

- Structure :

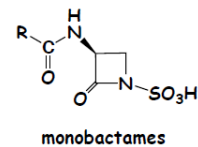
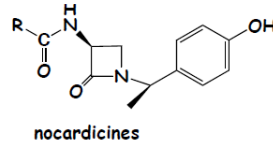
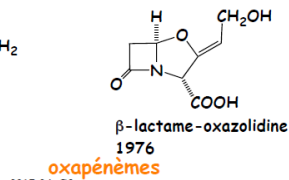
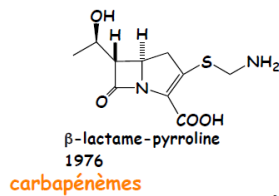


- Activité antibactérienne **bactéricide** au niveau de la **paroi bactérienne**
- Les + utilisés en raison de leur **faible toxicité**
- 2 principaux groupes :

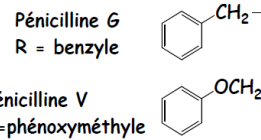
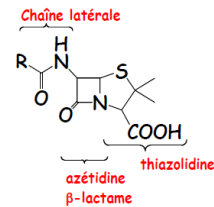
⇒ Les **β -lactamines** : **pénicillines, céphalosporines**



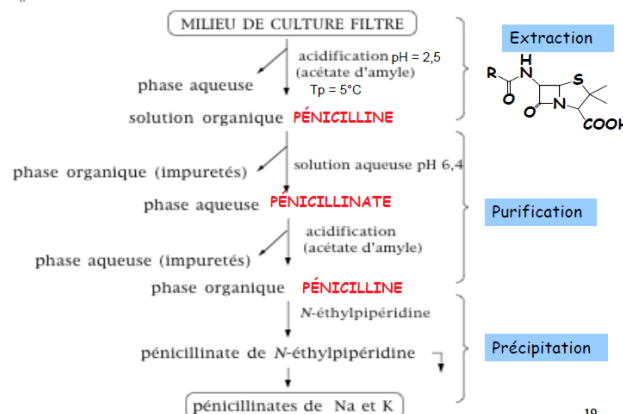
⇒ Autres **β -lactames** : **carbapénèmes, oxapénèmes, nocardines** (actinomycétales), **monobactames**



II Les pénicillines naturelles



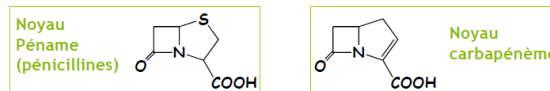
- Propriétés physicochimiques des β -lactamines :
 - Caractère acide :
 - Sous forme acide : solubles dans les solvants organiques
 - Sous forme de sels (Na, K) : solubles dans l'eau
 - Combinaison avec des amines \Rightarrow formes retard : benzathine à l'origine d'incompatibilités
 - Molécule fragile en milieu acide ou alcalin, ainsi qu'en présence de pénicilline (= β -lactamase) : dégradation d'autant + facile que R possède un caractère donneur (R attracteur : produits stables utilisables par VO comme pénicilline V)
- Production industrielle de 6-APA = matière première pour l'obtention de pénicilline d'hémisynthèse \Rightarrow hydrolyse de la fonction amide par voie enzymatique via une amidase (*E. coli* ou fixée sur colonne de sépharose)
- Production = culture en cascade et en profondeur avec :
 - Souches productrices : *Penicillium notatum*, *P. chrysogenum* (moisissures se développant en milieu humide : pain, fruits...)
 - Souches utilisées = mutants de *P. chrysogenum* (amélioration de la production x 15 000)
 - Milieu : CSL, adjuvants, précurseurs (acide phénylacétique, acide phénoxyacétique, CYS, VAL)
 - Conditions de fermentation : pH \approx 7, 20°C, aération (aérobie), contrôles (dosage pénicilline)
- Extraction et purification de la pénicilline :
 - Filtration : (mycélium + jus de culture) \Rightarrow élimination du mycélium, jus de culture filtré
 - Extraction liquide-liquide :
 - Jus de culture filtré \Rightarrow solution de pénicilline \Rightarrow pénicilline cristallisée non stérile (puis filtrations stérilisante)
 - Choix rigoureux des conditions : solvants organiques, pH acide (\Rightarrow soluble en phase organique), température



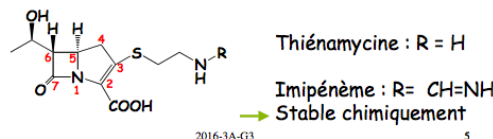
- Contrôles : matières premières, moûts en cours de fermentation, solutions en cours d'extraction, produit fini
 - Physicochimiques : identité, pureté, dosage
 - Biologiques : stérilité, innocuité
- Spectre d'action des pénicillines naturelles : relativement étroit
 - Cocci Gram + : streptocoques, staphylocoques non producteurs de pénicillinas (ex : *S. aureus*),...
 - Cocci Gram - : gonocoque et méningocoque
 - Bacilles Gram + : aérobies et anaérobies
 - Pratiquement inactifs sur les Gram -
 - Tréponème de la syphilis

- Mécanisme d'action :
 - Action au niveau du **peptidoglycane** (= enchaînement de 2 sucres aminés alternés) => les **transpeptidases** responsables de la réticulation sont **attaquées par les pénicillines**
 - Effet **bactériostatique** : **fixation de l'ATB au niveau des transpeptidases**
 - Effet **bactéricide** : **levée d'inhibition de systèmes autolytiques**
- Résistance : naturelle ou acquise (par mutation mais surtout par transfert de plasmide)
 - **Imperméabilité de la membrane** car chargée « - » (Gram -) => absence porine = ATB incapable d'atteindre le peptidoglycane
 - Production d'**enzymes inactivant l'ATB (β -lactamase)**
 - **Absence ou modification des protéines cibles**
 - **Modification de l'activité des enzymes autolytiques supprimant l'effet bactéricide**
- Emplois :
 - Indications thérapeutiques (P. G et P. V) : ATB de choix pour les **infections à germes sensibles** surtout pour les localisations **ORL, broncho-pulmonaires, tissu mou** (furuncles, anthrax, gangrènes) et **infections à streptocoques** (erysipèle, scarlatine, prophylaxie du RAA)
 - Formes et voies d'administration :
 - ⇒ **Pénicilline G** (benzylpénicilline) : voie **parentérale uniquement** (IM, IV), pas de voie orale car **détruite par l'acidité gastrique**, solution instable = préparée extemporanément, élimination urinaire rapide
 - ⇒ **Pénicilline V** : administrable par **voie orale** (caractère attracteur chaîne latérale => stabilité face à l'acidité gastrique)
 - ⇒ **Sels de pénicillines** : les formes retards sont des sels de diverses amines
 - ⇒ Contre-indications chez les sujets sensibilisés ou allergiques : réactions cutanées \pm retardées, réactions allergiques pouvant conduire à un choc anaphylactique

III B-lactamines hémisynthétiques : carbapénèmes



- Cycle azétidinone (β -lactame) fusionné à une pyrroline insaturée (= présence d'une **double liaison, absence de soufre**)
- **Spectre d'activité élargi, pénètre plus facilement les Gram -**
- **Stable vis-à-vis des β -lactamases** (il existe cependant des carbapénémases)



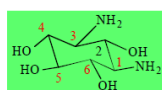
- Activité et emplois (imipénème) :
 - *In vitro* montre une activité antibactérienne supérieure à la thiénamycine (qui est instable chimiquement)
 - **Spectre large** (dû à la présence du **noyau pénème**)
 - **Résiste aux β -lactamases** d'origine microbienne (**configuration S C6**)
 - **Actif sur *Pseudomonas aeruginosa* (chaîne latérale en 3)** mais résistances observées
 - *In vivo*, une métabolisation excessive par le rein des mammifères est observée => administré en association avec la cilastatine (inhibiteur spécifique de cette enzyme rénale) = Tienam®
 - Administré généralement par voie IM ou IV (détruit par l'acidité gastrique)
 - Indications :
 - ⇒ **Infections sévères** (car spectre large/peu de R donc on n'en abuse pas) de l'adulte à localisation abdominale, respiratoire, génito-urinaire, ostéo-articulaire, cutanée, surtout provoquées par des **germes anaérobies**
 - ⇒ **Infections nosocomiales**
 - Remarque : si la lipophilie augmente, la liaison aux protéines plasmatiques augmente

IV Aminocyclitolides

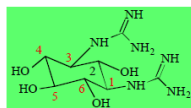
Antituberculeux, toxicité +++ (indice thérapeutique faible)

- Source : **Actinomycétales**
 - Streptomyces => suffixe « -mycine »
 - Micromonospora = suffixe « -micine »
- Extraction : **ATB endocellulaires** => lyse préalable du mycélium par l'acide, filtration et passage du filtrat sur une colonne de résine échangeuse de cation puis élution en milieu acide (HCl/méthanol)

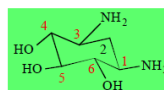
Génines : aminocyclitol



Streptamine

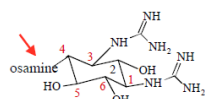


Streptidine

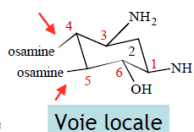


2-Déoxystreptamine

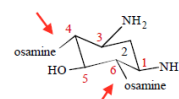
Hétérosides :



Streptomycine



Voie locale



Voie parentérale

Cyclo-hexane avec amine et alcool

Propriétés physicochimiques :

- Polarité : **nombreuses fonctions amine et hydroxyle** = molécules **polaires et basiques**
- Solubilité :
 - ⇒ Bases : \pm solubles dans l'eau et solvants organiques
 - ⇒ Sels : très solubles dans H_2O , insolubles dans alcools et solvants organiques \Rightarrow résorption par voie orale nulle
- Stabilité : stables en solution à T°C ambiante

Activité biologique :

- Spectre d'activité :
 - ⇒ **Spectre large** : bacilles Gram + et Gram – (aérobies, entérobactéries)
 - ⇒ **Activité inconstante sur cocci**
 - ⇒ **Inactifs sur les anaérobies**, pneumocoques, toxoplasme, tréponème, *chlamydia*
 - ⇒ Certains actifs sur les **mycobactéries** (kanamycine et amikacine)
- Mécanisme d'action :
 - ⇒ **Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien** \Rightarrow altération de la traduction des ARNm \Rightarrow protéines défectueuses et inhibition de la synthèse protéique
 - ⇒ Effet bactéricide rapide, lié au temps.
 - ⇒ Effet post-antibiotique
 - ⇒ **Pénétration par transport actif oxygène-dépendant** à travers les pores de la membrane (car **grande hydrophilie**)

Résistances : extra-chromosomiques (plasmides), production d'enzymes inactivatrices

Caractéristiques métaboliques et PK :

- Pas absorbé par voie orale \Rightarrow voie parentérale
- Faible diffusion dans les tissus et les méninges \Rightarrow voie intrarachidienne
- Élimination par voie rénale sous forme active

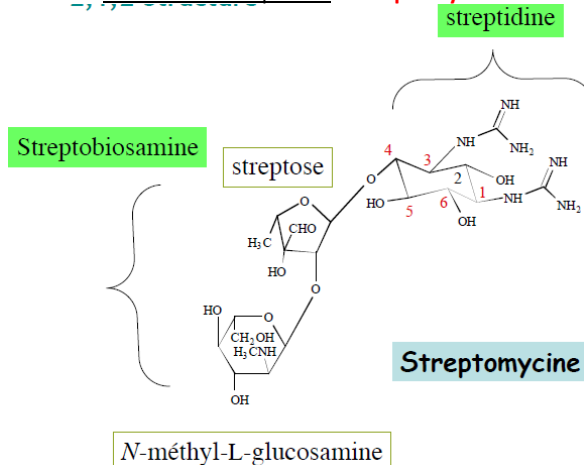
Toxicité :

- Niveau rénal : **néphrotoxicité importante**
- Niveau cochléovestibulaire : **ototoxicité** à prédominance vestibulaire (troubles de l'équilibre) ou cochléaire (surdité irréversible et non appareillable)
- **Contre-indiqué dans les cas de myasthénie** : risque de blocage musculaire

Emplois :

- En monothérapie : **pyélonéphrite** du sujet jeune (seule indication)
- En association : **β -lactamines, quinolones, vancomycine** \Rightarrow traitement des **infections graves, infections nosocomiales**

Dérivé de la streptidine = Streptomycine



Production : souches, culture, extraction

- Souches utilisées = mutants de ***Streptomyces griseus***
- Milieu et conditions de fermentation : voisins des pénicillines, conditions strictes de stérilité et d'aération
- Extraction \Rightarrow purification \Rightarrow précipitation

Activité biologique et emplois :

- **Spectre large** (mais indications réduites en raison de la toxicité) : **bacilles Gram –**, certaines tuberculoses très bacillifères résistantes aux autres antituberculeux, peste
- CI : femme enceinte ou allaitant, allergies aux aminosides

- Dérivés de la 2-désoxystreptamine substitués en 4 et 5 ou 4 et 6 :

- **SUBSTITUÉS EN 4 ET 6** : par voie parentérale => 4 représentants = **Kanamycines, Gentamicines, Sisomicines, Tobramycine**

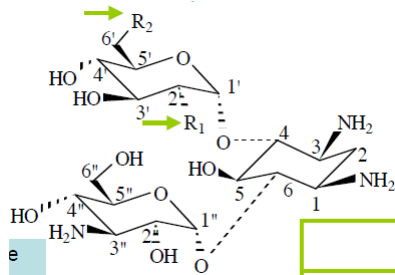
Kanamycine : *Streptomyces kanamycetus*

Spectre voisin de la streptomycine (bacille Gram (-), BK)

Toxicité relativement élevée dans ce groupe

Emploi : tuberculose rénale ou pulmonaire dans le cas de résistance aux ttt classiques, certaines infections à Gram (-)

ATB de réserve (car très toxique)



Gentamicine : *Micromonospora*

Spectre + large : colibacilles, *pseudomonas*, *proteus*

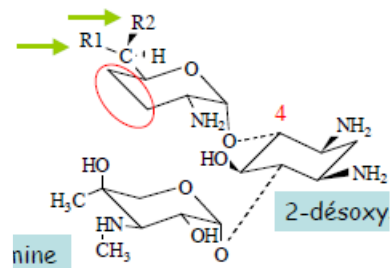
Souches résistantes aux autres aminosides restent sensibles à la gentamicine (inverse n'est pas vrai) => infections déterminées et sévères (à Gram (-), à staphylocoque doré => septicémie, infections urinaires graves)

Bonne diffusion tissulaire

Toxicité exceptionnelle

Synergie d'action avec β -lactamines

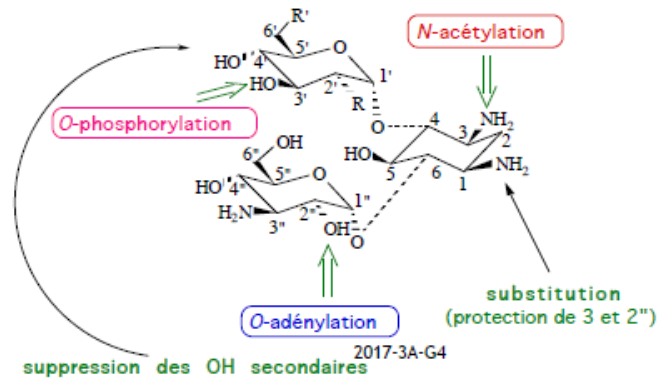
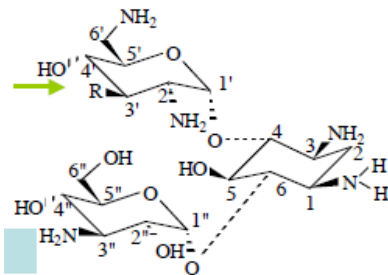
Isépamicine : dérivé hémisynthétique de la gentamicine B (Gram -)



Tobramycine : *Streptomyces tenebrarius*

Spectre voisin de la gentamicine, plus actif sur *Serratia* et *Pseudomonas*

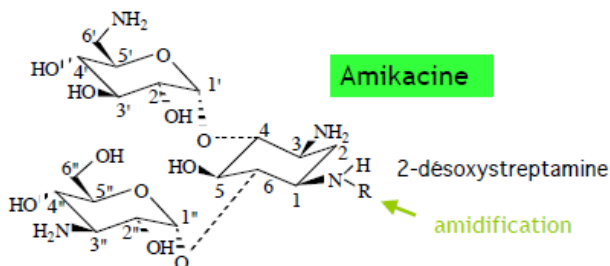
Infections pulmonaires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose



Inactivations par les enzymes

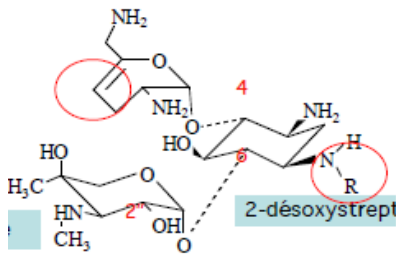
- Principaux sites d'inactivation des aminosides dérivés de la 2-désoxystreptamine par les enzymes des bactéries résistantes (exemple des kanamycines)
- Transformations hémisynthétiques palliatives

Exemple 1 : **amikacine** = dérivé hémisynthétique des kanamycines



Chaîne amide protège l'ATB de l'attaque en 3 par les acétylases bactériennes => très peu de résistances, activité sur les staphylocoques, bacilles gram (-) résistants aux autres aminosides, active sur le BK
Conserve néanmoins l'ototoxicité assez forte des kanamycines

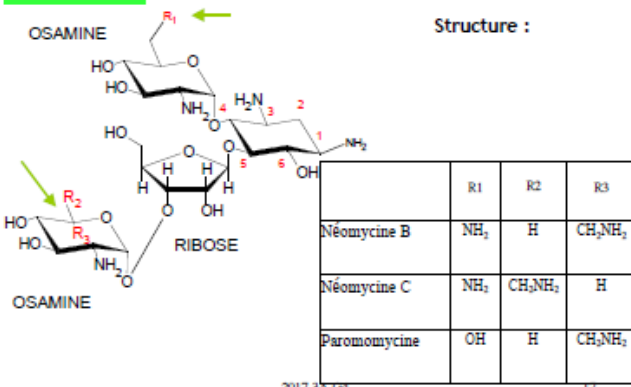
Exemple 2 : **nétilmicine** = dérivé hémisynthétique de la sisomicine



Actif sur les bactéries Gram (-) (entérobactéries) et sur les staphylocoques
Septicémie, endocardites, infections rénales/urologies/génitales
Éliminée sous forme active par le rein

- **SUBSTITUÉS EN 4 ET 5** : uniquement par voie locale ! (toxicité élevée : **ototoxicité, néphrotoxicité, toxicité neuromusculaire**)

Néomycines



➤ Spectre d'activité :

- Sensibles : entérobactéries (E. coli, Proteus, Klebsiella, enterobacter, salmonella)
- Résistants : streptocoques
- Staphylococcus aureus
- Méningocoque, gonocoque

➤ Emplois : principalement sur les germes (-)

- Infections intestinales (non absorbé => locale)
- Infections à staphylocoques au niveau intestinal, nasal, vaginal
- Conjonctivites
- Désinfection du TD avant interventions chirurgicales

Néomycine B = **framycétine** (*S. fradiae*)

Paromomycine (*S. rimosus*) : protozoaires pathogènes (amibes, lamblia), telminthes (taenias, oxyures), cryptosporidose

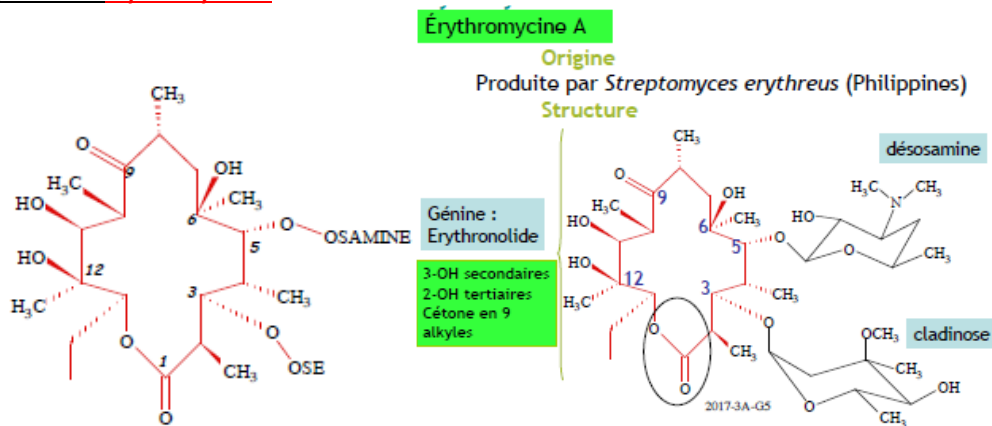
V Macrolides = macrolactones

V.1 Caractères généraux

- Structure et classification : hétérosides
 - **Aglycone** = **lactone macrocyclique** (en thérapeutique actuelle : macrolide à 14 (15) atomes ou macrolides à 16 atomes)
 - **Oses** : 2 à 3 unités osidiques fixées à 1 ou 2 alcools de la génine macrocyclique, au moins une osamine et un sucre neutre
- Propriétés : bases faibles, peu solubles dans l'eau, activité optimale à pH alcalin, ATB exocellulaires
- Spectre d'activité : **relativement étroit** et limité aux :
 - **Bactéries Gram (+)** (cocci et bacilles) résistants aux pénicillines et aux cyclines, pneumocoque, gonocoque, staphylocoques
 - Quelques bactéries Gram (-) : *Neisseria*, *Helicobacter pylori*, *Chlamydia*...
 - Mycoplasmes, mycobactéries
 - Marchent mal sur *Haemophilus influenzae*
- Mécanisme d'action : **blocage des synthèses protéiques bactériennes, inhibition des enzymes de translocation au niveau de la sous-unité 50S des ribosomes bactériens** => activité **bactériostatique**
- Résistances : chromosomique (rapide et croisée avec les autres ATB du groupe), extrachromosomique (non croisée) => perte de perméabilité de la membrane bactérienne et méthylation des ARN ribosomiaux
- Caractéristiques métaboliques et pharmacocinétiques :
 - **Absorption digestive (voie orale)** : assez rapide, ± complète selon les composés (intérêt de certains dérivés d'hémisynthèse)
 - **Bonne diffusion** dans le tissu osseux et dans les sécrétions bronchiques
 - **Inactivation métabolique** moyenne (40 à 50% de l'ATB), essentiellement au niveau du foie
 - **Oxydation par le CYP450 et liaison aux protéines plasmatiques** => **interactions médicamenteuses** (allongement de la ½ vie de certains médicaments en cas de co-administration = incompatibilités => surtout vrai avec les macrolides à 14 atomes comme l'érythromycine, les macrolides à 16 atomes ne forment pas de complexes avec le CYP450)
 - **Élimination par voie biliaire**
 - **½ vie généralement brève**, plusieurs prises/jour (=> dérivés d'hémisynthèse)
- Toxicité : très faible, bonne tolérance, rares incidents digestifs et quelques réactions allergiques => ATB très utilisés !
- Indications majeures : **infections ORL et broncho-pulmonaires, infections survenant au cours de la grossesse**

V.2 Macrolides à cycle à 14/15 atomes : érythromycine et dérivés

- Structure générale et Érythromycine A :

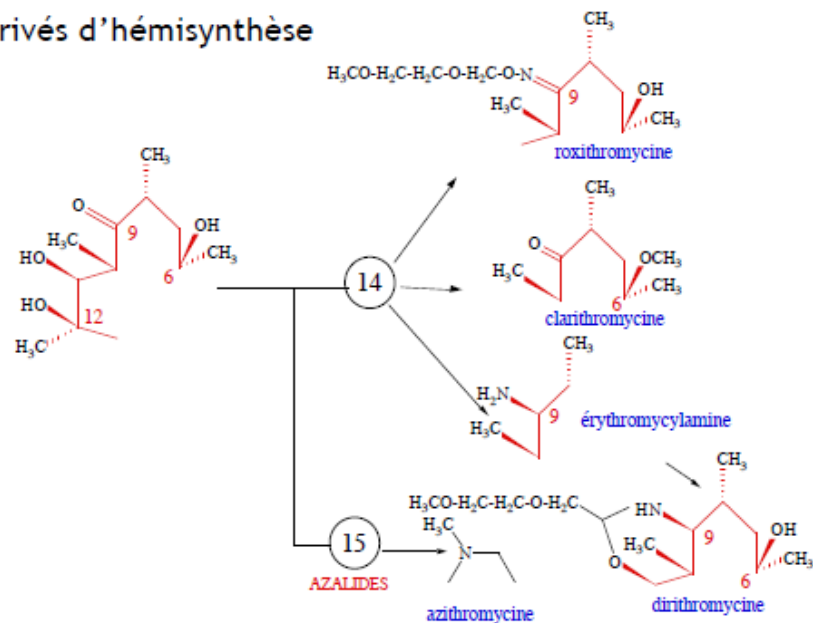


- *Propriétés physico-chimiques* : base très amère (lactone), (partiellement) inactivée en milieu acide par acétalisations
- *Propriétés biologiques et emplois* : assez bonne tolérance, réactions allergiques possibles, **irritation du TD et stimulation du péristaltisme de l'estomac**
- *Contre-indication* : **insuffisance hépatique**, allergie
- *Incompatibilités médicamenteuses* : dérivés de l'ergot, colchicine, immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus), statines, antivitaminas K
- *Inconvénients* : **demi-vie courte** (=> administrations répétées), **instable en milieu acide** (=> biodisponibilité par voie orale inconstante)

- Composés d'hémisynthèse :

- Correction de l'instabilité en bloquant la réaction possible entre la cétone en 9 et les OH en 6 et 12
- Correction de la demi-vie courte en ajoutant une fonction amine ionisable dans la molécule

Dérivés d'hémisynthèse



- **Roxithromycine :**

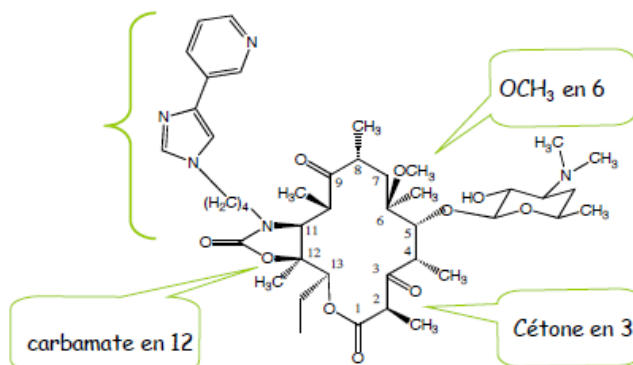
- Obtenue en 2 étapes à partir de l'érythromycine
- Intérêt : blocage de la fonction cétonique en 9
 - ⇒ Beaucoup + grande stabilité chimique
 - ⇒ Pharmacocinétique améliorée : absorption rapide, concentration sérique + élevée, ↗ demi-vie
- Propriétés et emplois : spectre d'activité et indications identiques à celles de l'érythromycine

- **Clarithromycine** : éther méthylique en 6

- Intérêt : amélioration des caractéristiques pharmacocinétiques, comparable à la roxithromycine et spécifique sur *mycobacterium avium* (patients atteints du SIDA), *legionella pneumophila* et *helicobacter pylori*
- Propriétés et emplois : indications identiques à celles de l'érythromycine et spécifiques

- **Dirithromycine :**
 - Intérêt :
 - ⇒ **Faiblement ionisé, très lipophile :** absorption intestinale rapide et hydrolyse rapide libérant l'érythromycilamine
 - ⇒ **Présence d'un 2^e azote protonable,** accumulation dans les compartiments cellulaires acides (lysosomes), demi-vie longue, absorption augmentée par la prise d'aliments
 - Propriétés et emplois : **affections bronchiques et pneumopathies**
- **Azithromycine :**
 - Réduction de la cétone en 9 et réarrangement conduisant à un N-méthyle intracyclique
 - Structure à 15 atomes : groupe des **azalides**
 - Intérêt :
 - ⇒ Absorption intestinale rapide
 - ⇒ **Lipophile :** bonne diffusion
 - ⇒ **Présence d'un 2^e azote protonable,** accumulation dans les compartiments cellulaires acides, demi-vie longue
 - ⇒ Bonne activité sur *Haemophilus influenzae*
 - Emplois : **infections respiratoires, infections génito-urinaires à *Chlamydia***
 - NB : propriétés anti-inflammatoires (concentration intra-macrophagique), améliore la lyse bactérienne, réduction de la sécrétion de mucus... => pas forcément utilisé à visée antibactérienne
- **Télithromycine :**

Chaîne avec hétérocycles azotés

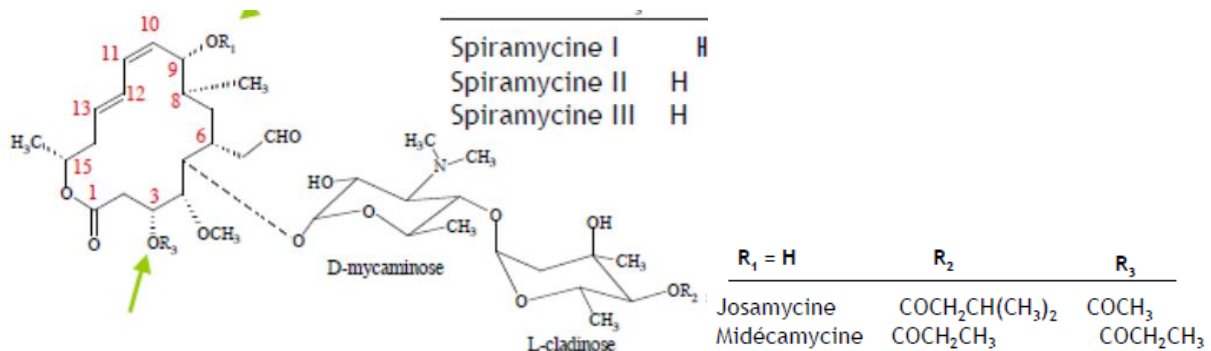


Intérêt : répondre à l'émergence de résistances du pneumocoque à l'érythromycine, accumulation tissulaire importante

Emplois : *Streptococcus pneumoniae*, infections respiratoires, infections pulmonaires, pneumonies communautaires, infections dues à des souches résistantes aux β -lactamines et/ou aux macrolides

Cladinose en 3 remplacé par une cétone
Chaîne latérale hydrophobe et basique

V.3 Macrolides à cycle à 16 atomes : 15 C, 1 O



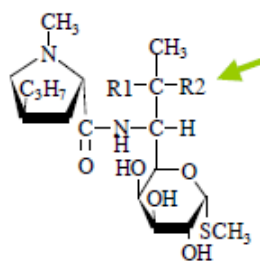
Génine = lactone macrocyclique

- **Josamycine/midécamycine :**
 - Origine : produite par *Streptomyces narbonensis* (Josamycine) ou *mycarofaciens* (midécaycine)
 - Emplois : spectre antibactérien et emplois identiques à ceux des macrolides précédents, moins d'interactions
- **Spiramycine :**
 - Origine : *Streptomyces ambofaciens*
 - Emplois : identiques à la josamycine, forte concentration dans la glande mammaire et les gencives (abcès du sein, stomatologie), toxoplasmose de la femme enceinte

VI Synergistines (= streptogramines)

- Structure : mélange de 2 facteurs agissant en synergie :
 - **Facteur A** (ou M) : peptolide cyclique polyinsaturé
 - **Facteur B** (ou S) : hexadepsipeptide cyclique
 - Fonctions amide et au moins une fonction lactone
- Spectre d'activité : **voisin de celui des macrolides = Gram +** (chaque facteur présente une activité modérée, synergie)
- Mécanisme d'action : **sous unité 50S du ribosome**
 - **Facteur A empêche la translocation au niveau du ribosome**
 - **Facteur B inhibe la synthèse des ADN bactériens**
- Résistances : **très rares**, pas de résistance croisée avec les macrolides
- Caractéristiques métaboliques : idem macrolides
- Toxicité, effets secondaires : **très bonne tolérance**, rares incidents digestifs ou allergiques
- Principales synergistines :
 - **Pristinamycine (Pyostacine®)** : produite par *Streptomyces pristinae spiralis*, **antistaphylococcique & antigonococcique**
 - Dalfoprastine-quinupristine (SYNERCID®) : réservé à l'usage hospitalier et indiqué dans pneumonies nosocomiales, infections de la peau et tissus mous, infections à *Enterococcus faecium* résistant à la Vancomycine

VII Lincosanides



Fixation au niveau des ribosomes bactériens, perturbation de la synthèse protéique

Actifs par voie orale, sur **cocci Gram +, bactéries anaérobies et bactéries atypiques**

Faible toxicité, rares incidents sérieux : diarrhées et colites aiguës

Infections à **staphylocoques, streptocoques**, TTT des **ostéomyélites** (bonne pénétration dans le tissu osseux)

Infections **ORL, broncho-pulmonaires, stomatologiques, septicémies**

Lincomycine (*Streptomyces lincolnensis*) = **streptocoques, staphylocoques**

Clindamycine (*lincomycine*) = + larges, **affections anaérobies intestinales ou générales, cocci Gram - (gonocoques)**

	R1	R2
lincomycine	OH	H
clindamycine	H	Cl

- Points communs Macrolides/Synergistines/Lincosanides :
 - **Origines** : issus d'actinomycétales, essentiellement de *Streptomyces*
 - **Spectre d'action** :
 - ⇒ Voisin de la pénicilline G => cocci Gram (+) et Gram (-), étendu à quelques bacilles Gram (-)
 - ⇒ Infections à staphylocoques
 - **Caractéristiques pharmacocinétiques** : voie orale, bonne diffusion dans certains tissus (tissu osseux...) et certaines sécrétions (bronchiques...)

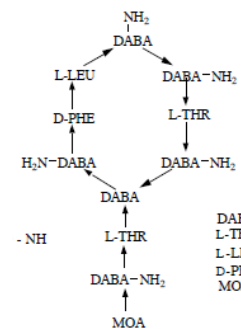
VIII Polypeptides, lipopeptides, glycopeptides

VIII.1 Antibiotiques polypeptidiques

- Caractères généraux :
 - Source : produits par des bactéries du **genre Bacillus**
 - Structure **polypeptidique cyclique**
 - Activités sur **GRAM NÉGATIF** (*Pseudomonas aeruginosa*, entérobactéries) **au niveau de la membrane cytoplasmique** (sauf bacitracine active sur certaines bactéries Gram + mais trop toxique donc supprimée)
 - Peu de résistance : très rare et lente à s'établir
 - Non absorbés par voie orale (vomissements)
 - **Toxicité nerveuse et rénale** (similitude entre les membranes bactériennes et celles des eucaryotes)

▪ **Polymyxine B** : seule utilisée en thérapeutique

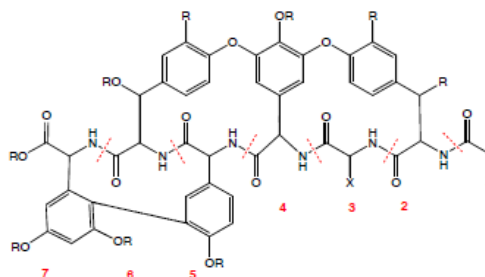
- Origine : *Bacillus polymyxa* (sol, air)
- Caractère basique
- Spectre : bacilles gram – (surtout formes locales, en association avec aminosides)
- Mécanisme d'action : **agent tensioactif** => **fixation sur les sites anioniques de la membrane** (= groupes phosphates des phospholipides) => **désorganisation de la structure lipoprotéique de la membrane** (↗ perméabilité, fuite des constituants intracellulaires), action **bactéricide**
- Pharmacocinétique : diffusion moyenne, élimination lente par voie rénale sous forme active
- Toxicité (forte doses) : nerveuse, rénale



▪ **Colistine (Polymyxine E)** :

- Produite par *Bacillus colistinus*
- Emplois : décontamination du TD, prévention des infections dans des situations de déficit immunitaire

VIII.2 Antibiotiques glycopeptidiques



Spectre : Gram + aérobies et anaérobies (staphylocoques, streptocoques, entérocoques)

PM élevé => **inactif sur Gram –** car ne peut pas traverser la membrane externe (action sous le peptidoglycane)

Mécanisme d'action : **fixation sur la paroi glycopeptidique des microorganismes en formant des complexes avec les résidus D-Ala-D-Ala- du peptidoglycane**

▪ **Vancomycine**

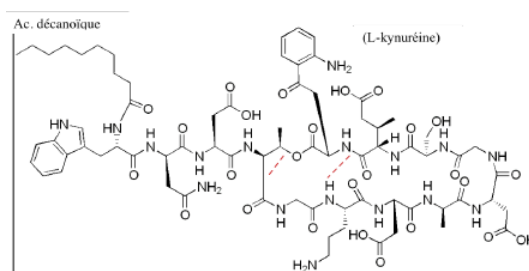
- Source : produite par *Streptomyces orientalis*
- Pharmacocinétique : bien distribuée dans les tissus, éliminée sous forme active par le rein, ½ vie courte
- PAS d'administration par voie IM ou SC => risque de nécrose locale
- Emplois : colites aiguës pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*, décontamination bactérienne du TD chez les agranulocytaires (neutropénie extrême)
- Toxicité : néphrotoxicité et ototoxicité, réactions immunoallergiques

▪ **Téicoplanine**

- Source : produite par *Actinoplanes teichomyceticus*.
- Mélange de plusieurs glycopeptides de structures voisines
- Pharmacocinétique : voisine de la vancomycine mais plus lipophile, bonne pénétration intracellulaire, forte liaison aux protéines plasmatiques et ½ vie plus longue
- Emplois : infections sérieuses à Gram+ sur germes multirésistants, alternative à la vancomycine dans le traitement de l'endocardite, des accès fébriles en cas de leucémie aiguë.
- Avantages/Vancomycine : utilisation simplifiée, tolérance améliorée

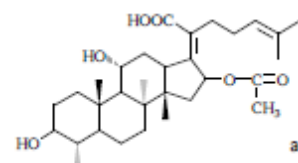
VIII.3 Antibiotiques lipopeptidiques = Daptomycine

- Source : *Streptomyces roseosporum*
- Mécanisme d'action : en présence d'ions Ca^{2+} , **liaison aux membranes bactériennes des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire** => **inhibition de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN**
- Actif **uniquement sur les bactéries à Gram +** (staphylocoques, streptocoques), sur les **germes résistants**
- Indications : en l'absence d'alternative thérapeutique => infections cutanées, infection des tissus mous, endocardites
- Effets secondaires : **toxicité musculaire, rhabdomyolyse**



VIII.4 Antibiotiques produits par des champignons = Acide fusidique

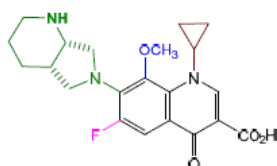
- Source : produit par *Fusidium coccineum*
- Spectre : Gram +, aérobies et anaérobies, *Clostridium difficile*, staphylococcies
- Emploi : traitement des staphylococcies, osseuses, articulaires, cutanées



Antibactériens de synthèse à action systémique

IX Quinolones de 2^e génération : Fluoroquinolones (DCI « -floxacin »)

Relation structure-activité (RSA)	
	<p>2^e génération : fluor + cycloalkyldiamino (pipérazine)</p> <p>Si R = CH₃ => inactif car pas assez volu</p> <p>Fluor : I- et M+ => stabilité (demi-vie au</p> <p>Isostères : 2 composés possédant de propriétés physiques et chimiques semblables doivent avoir un effet biologique ou physiologique comparable</p> <p>l'effet recherché ou réduire la toxicité parent sans altérer significativement la structure (ex : la substitution d'un H par un F sur un site d'oxydation métabolique peut empêcher cette oxydation => F ayant un volume du même ordre que H il n'altère pas significativement la géométrie de l'ensemble de la molécule donc l'activité est conservée mais la demi-vie est augmentée puisque la molécule est dégradée plus difficilement)</p>
Propriétés physicochimiques : exemple de la Péfloxacin	
	<p>N(1) non basique car délocalisation du DNL</p> <p>Tous les N ont des pKa différents => sel monovalent</p> <p>N(7) moins basique car délocalisation du DNL mais tout de même basique car casse l'aromaticité => destabilisant</p> <p>Zwitterion : amélioration de la diffusion tissulaire car passe bien les membranes</p> <p>Chélation de métaux => sources d'IM => éviter ingestion de médicaments en contenant</p>
Mécanisme d'action	
<p>Inhibition de la gyrase (= topoisomérase II pour G-) et de la topoisomérase IV pour certaines (G+) = enzymes clés de la réplication de l'ADN</p> <p>Formation d'un complexe très stable ADN-Quinolone-Gyrase => bactéricide (empêche re-soudure des brins)</p> <p>Important : la sélectivité pour les enzymes bactériennes doit être très importante, les quinolones doivent être spécifiques de la Gyrase bactérienne et ne pas toucher à la topoisomérase II humaine</p> <p>Quinolones peu métabolisées, très bonne diffusion (sphère ORL, muscles, LCR, prostate, os)</p>	

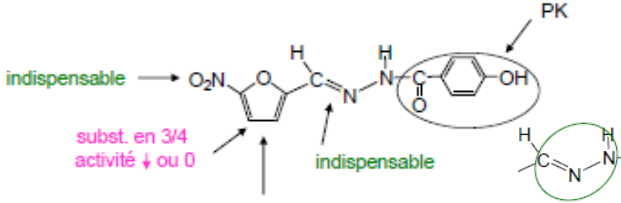
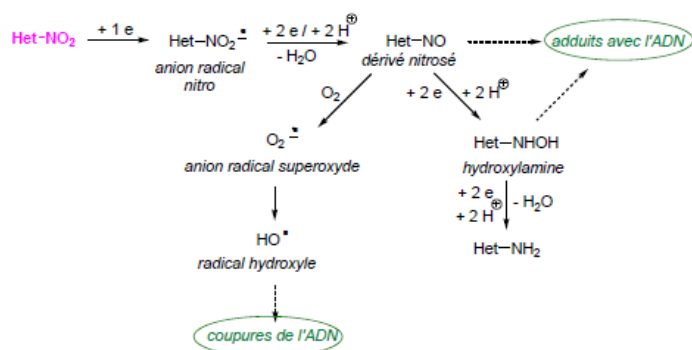
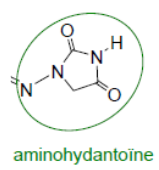


Moxifloxacin 3^{ème} génération

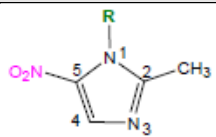
Les FQAP ne doivent pas être prescrites si le malade a reçu une FQ dans les 3 derniers mois car risque de résistance +++

I Hétérocycles nitrés

I.1 Nitro-furanes

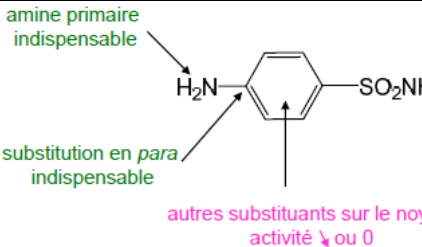
Propriétés physicochimiques	Relation structure-activité (RSA)
<p>Composé jaune, altérable à la lumière (devient vert => inutilisable)</p> <p>Oxydo-réduction avec NO₂</p> <p>Dosage UV (cycles aromatiques) en solution dans le DMF (car composés insolubles dans l'eau) après séparation CLHP</p> <p>H acide (faible) => dosage</p> <p>Nifuroxazide : non résorbée par VO => molécule persiste au niveau intestinal => action au niveau de l'intestin</p> <p>Nitrofurantoïne : éliminée par voie urinaire => infections urinaires</p> <p>Hydrazide (2 isomères) = hydrazine (NH₂-NH₂) + dérivé carbonyle</p>	 <p>Nifuroxazide (isomère E le + stable => isomère Z = impureté) Chaîne en 2 : joue sur le potentiel d'oxydo-réduction, PK</p>
Mécanisme d'action	
<p>NO₂ est réduit en NH₂ par des nitro-réductases des bactéries (pas chez l'H donc peu de toxicité) => agit surtout sur bactéries aérobies</p>  	

I.2 Nitro-imidazolés (suffixe = « nidazole »)

Propriétés physicochimiques	Relation structure-activité (RSA)
<p>Composé jaune, altérable à la lumière avec NO₂</p> <p>Oxydoréduction (NO₂)</p> <p>Dosage UV en solution dans un acide (pour former un sel soluble)</p> <p>Dosage HClO₄/AcOH : imidazole = base faible monovalente</p>	 <p>R = chaîne en C2 ou C3 à fonction alcool ou sulfone Si R = H, tautomérie possible</p>
Mécanisme d'action => « Bactéricide »	
<p>Réduction de NO₂ par la Ferrédoxine (cofacteur de la pyruvate-ferrédoxine-oxydoréductase, enzyme spécifique des bactéries anaérobies strictes) => radical-nitro => dérivé nitrosé => adduits avec l'ADN (comme nitro-furanes mais <u>sans</u> la voie du superoxyde car potentiel d'oxydo-réduction beaucoup plus bas => les bactéries aérobies ne peuvent donc pas réduire les nitro-imidazoles)</p>	

II Sulfamides et inhibiteurs de la dihydrofolate réductase

II.1 Sulfamides antibactériens

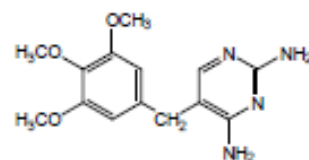
Relation structure-activité (RSA)	
 <p>amine primaire indispensable</p> <p>substitution en para indispensable</p> <p>autres substituants sur le noyau activité ↓ ou 0</p> <p>pentagonal : élimination rapide ou semi-retard hexagonal : élimination retard</p>	<p>R : régulation PK => ½ vie</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>—CONH₂ amide</p> <p>—SO₂NH₂ sulfonamide (sulfamide)</p> </div> <p>Analogue de l'acide para-aminobenzoïque (permet activité)</p>

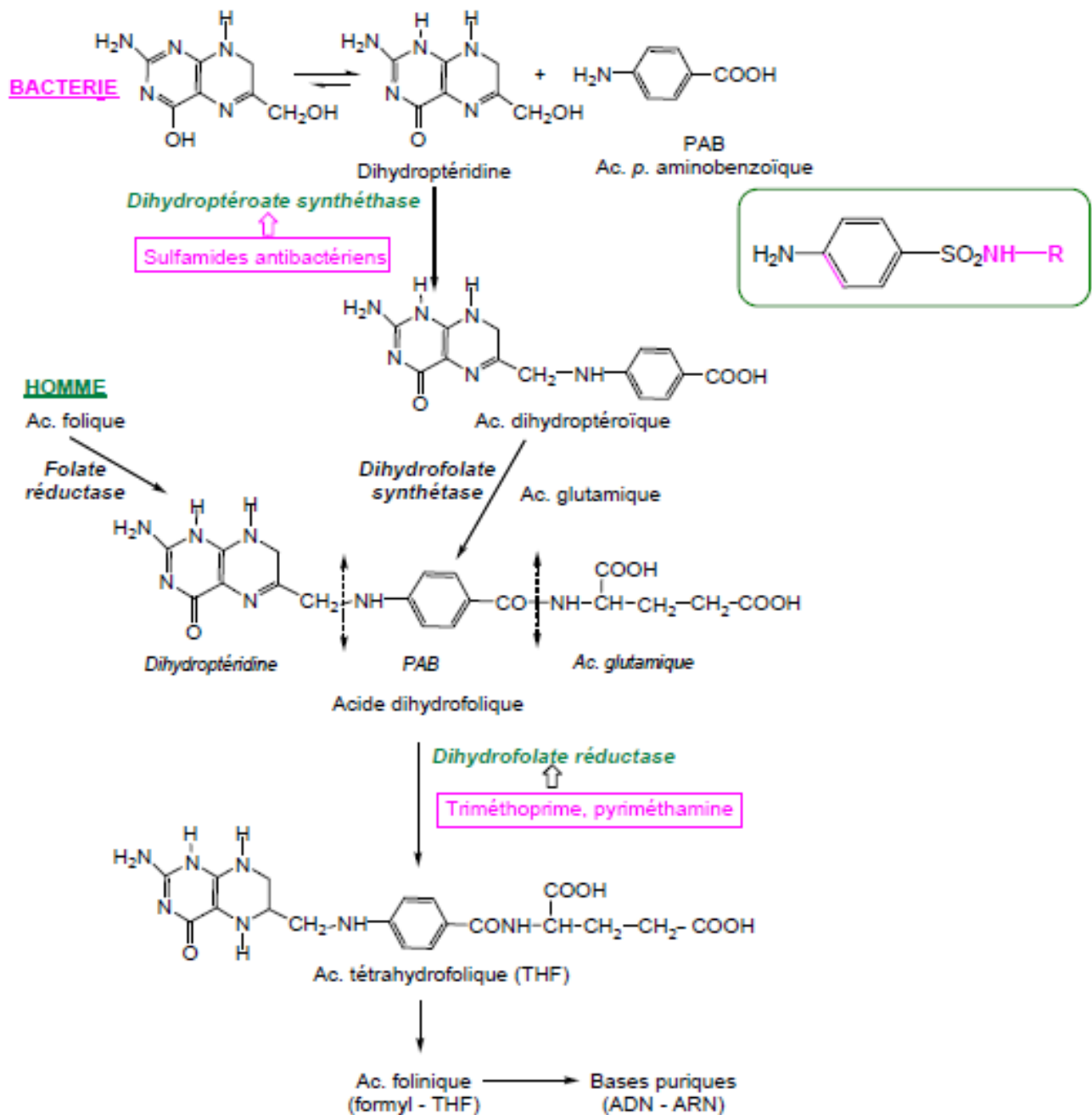
Propriétés physicochimiques	
<p>UV</p> <p>Caractère amphotère</p> <p>amine aromatique primaire : réaction de diazotation</p> <p><i>in vivo</i> : acétylation dérivé acétylé, inactif, peu soluble</p>	<p>Réaction de diazotation : sert au dosage</p> <p>Basicité de type aniline (en milieu acide, le NH₂ est protoné)</p> <p>Acidité via le H du sulfamide</p> <p>Acétylation : dérivé acétylé précipite dans l'urine => faire passer sous forme de sels</p> <p>Élimination urinaire rapide => infection urinaires</p>
Génération	
<p>1^{ère} génération = cycle hexagonal</p> <p>Sulfadiazine</p> <p>Pyrimidine (2-pyrimidyl)</p>	<p>2^e génération = cycle pentagonal</p> <p>= noyau isoxazole</p> <p>Sulfaméthoxazole (élimination « semi-retard ») = prodrogue</p>
Mécanisme d'action (cf. schéma du métabolisme de l'acide folique)	
<p>Il s'agit d'empêcher la synthèse des bases puriques (ADN, ARN) en intervenant sur le métabolisme de l'acide folique.</p> <p>Analogue de l'acide para-aminobenzoïque => prend sa place dans la chaîne métabolique => formation d'un « faux » acide dihydroptéroïque (grâce à la dihydroptéroate synthétase, spécifique des bactéries) qui ne pourra plus réagir avec l'acide glutamique => bactériostatique</p>	

II.2 Associations sulfamide + inhibiteur de la dihydrofolate réductase

Triméthoprim => inhibe la **dihydrofolate réductase**

Association ayant à **peu près les mêmes propriétés PK** (½ vie, taux de liaison aux protéines plasmatique comparables...) : **effet synergique**





Principales cibles des antibactériens de synthèse et des antibiotiques :

ADN	Paroi bactérienne	Synthèse protéique	Anti-mycobactériens
- Hétérocycles nitrés	- Pénicillines	- Aminosides	- Antituberculeux
- Quinolones	- Céphalosporines	- Tétracyclines	- Antilépreux
- Sulfamides (action indirecte)	- Carbapénèmes	- Macrolides	
	- Monobactame	- Autres	
	- Fosfomycine	- Lincosamides	
	- Antibiotiques peptidiques	- Phénicolé	
		- Acide fusidique	
		- Oxazolidinone	
		- Mupirocine	

Antibiotiques obtenus par hémisynthèse ou par synthèse

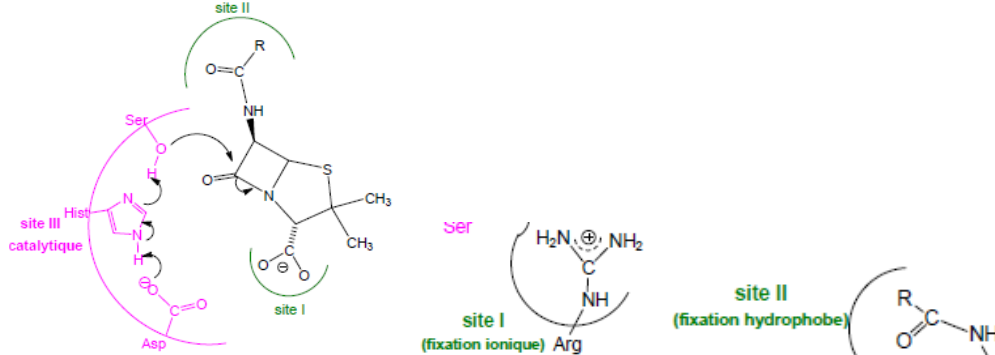
III β -lactamines hémisynthétiques

Mécanisme d'action commun aux β -lactamines

Inhibition compétitive irréversible de la PLP (Protéine de Liaison des Pénicillines) (= transpeptidase) => inhibition de la **synthèse du peptidoglycane** (effet **bactériostatique**)

Activation de la **muréine hydrolase** => **lyse** du **peptidoglycane** (en absence de pénicillines, la muréine hydrolase est inhibée par les acides téichoïques de la membrane des bactéries) (effet **bactéricide**)

Structure semblable aux peptides de réticulation => se fixe dans le site actif de la transpeptidase au niveau d'une sérine (triade Asp-His-Ser)



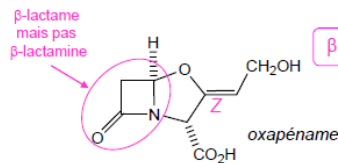
Résistance aux β -lactamines : β -lactamases

Sécrétées par les bactéries résistantes aux β -lactamines = **pénicillinases** (Gram +) et/ou **céphalosporinases** (Gram -)

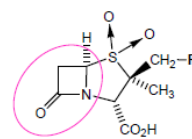
Catalysent la réaction d'**hydrolyse du cycle β -lactame** (= ouverture) => **inactivation de l'ATB**

Comment lutter contre les β -lactamases :

1. **Modifications structurales de l'ATB** (ex : **encombrement stérique** du β -lactame)
2. **Inhibiteur de β -lactamase** (= β -lactame = « leurre » pour l'enzyme = **acide clavulanique**, **sulbactam**, **tazobactam**...) : ouverture du β -lactame de l'inhibiteur



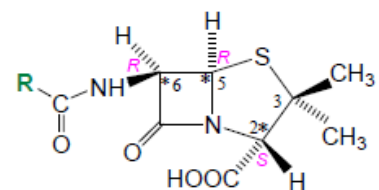
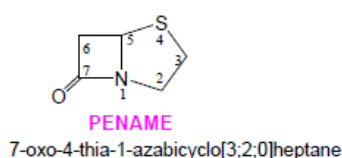
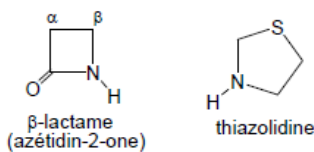
Acide clavulanique



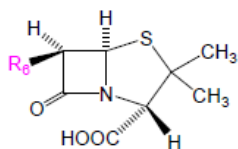
Sulbactam (Sulfone de l'acide pénicillanique)

III.1 Pénicillines hémisynthétiques

Structures, nomenclature



Benzylpénicilline (Pénicilline G) $R = C_6H_5CH_2-$



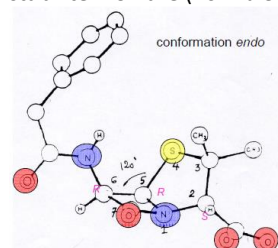
$R_6 = H$

Ac. pénicillanique

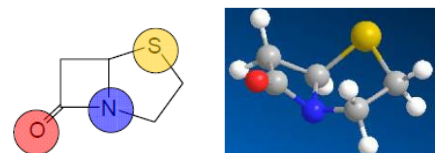
$R_6 = NH_2$

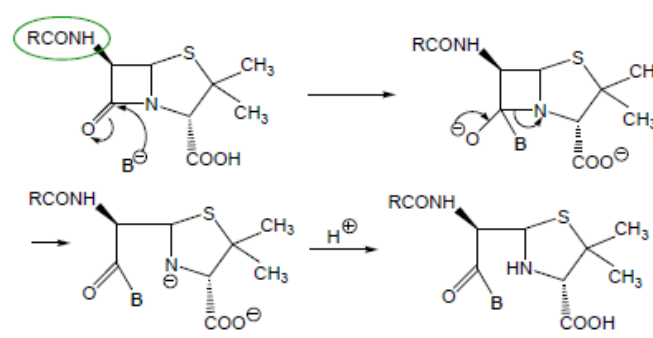
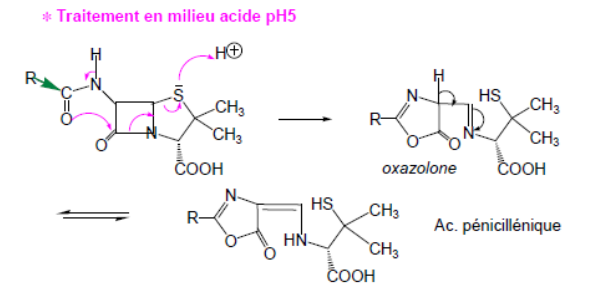
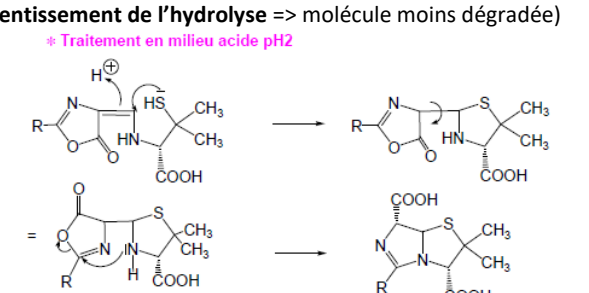
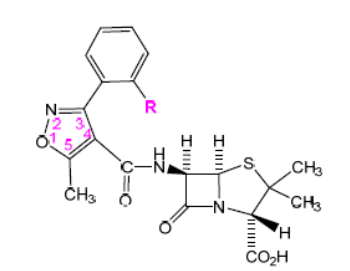
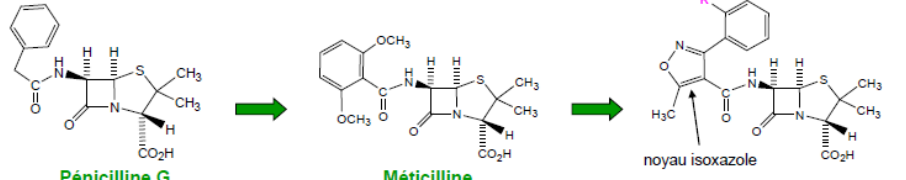
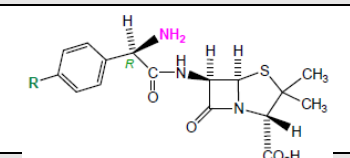
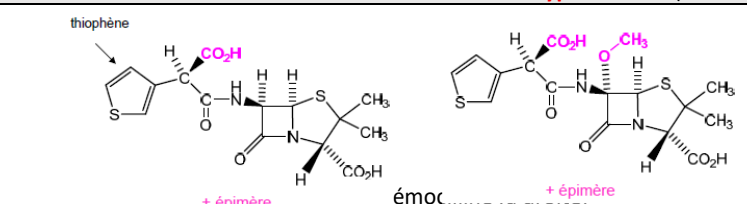
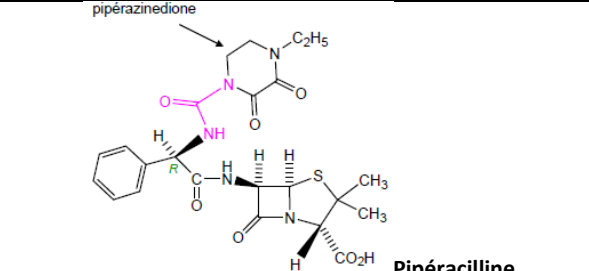
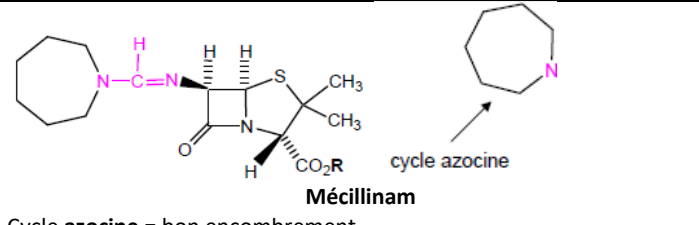
Ac. 6-aminopénicillanique
(6-APA)

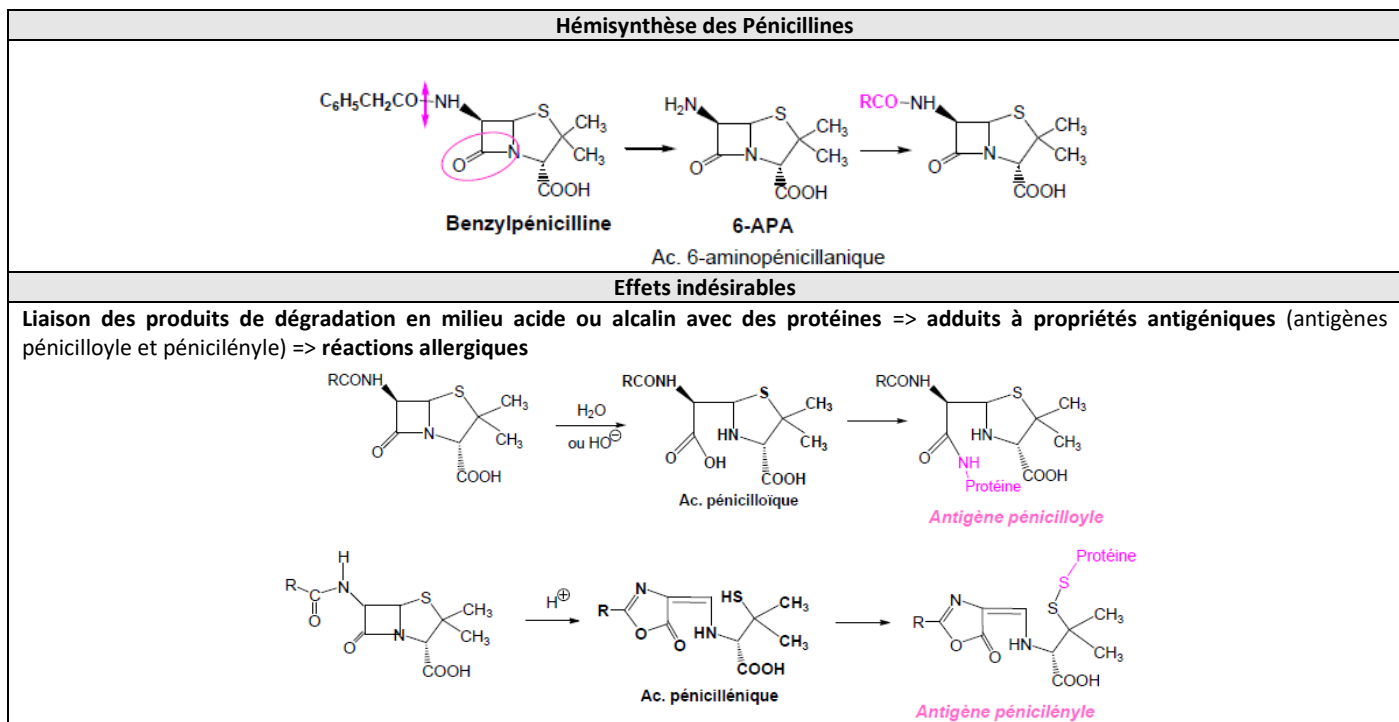
Noyau péname en « livre ouvert » : pas de totale planéité de la fonction lactame (N plus proche du sp^3 que du sp^2) => **résonance moins favorisée que pour un amide classique** => **stabilité moindre** (normalement conjugaison avec carbonyle car N sp^2)



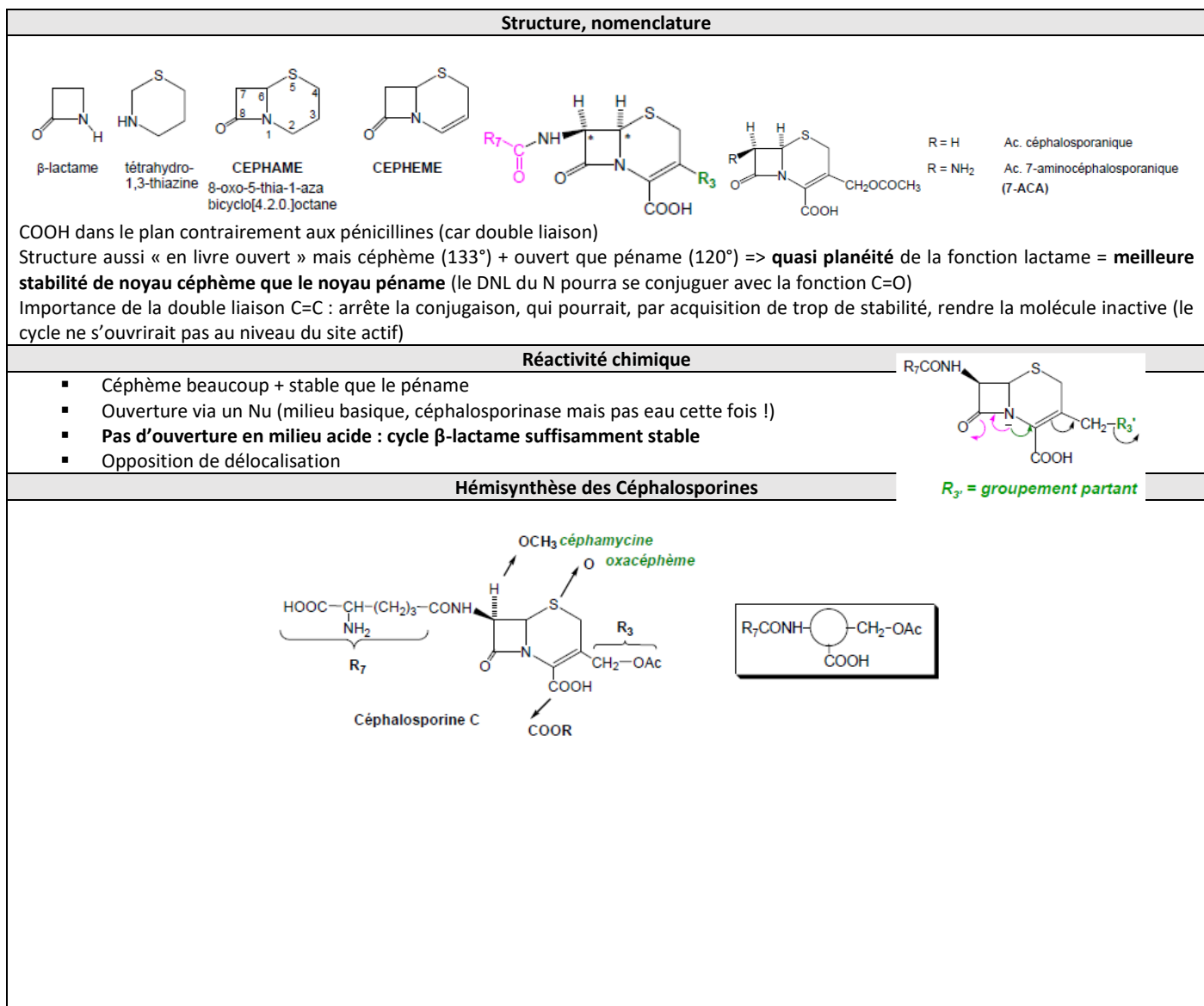
La chaîne latérale sur le C6 a une **conformation endo** : le **phényle se replie au-dessus du cycle péname** => **encombrement stérique** => **stabilise la liaison en empêchant une hydrolyse**

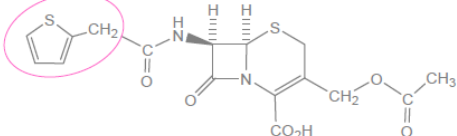
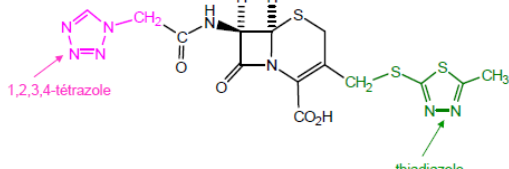
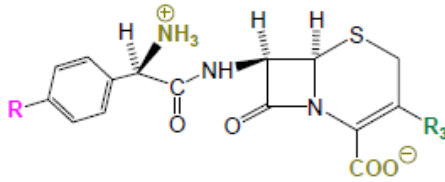
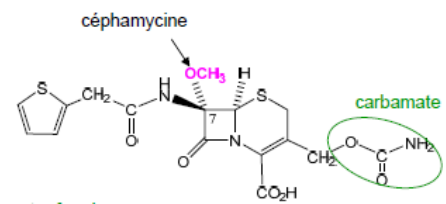
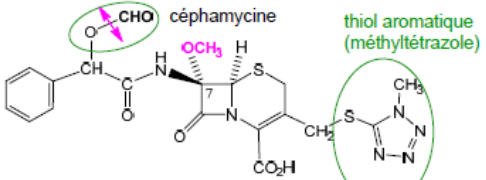
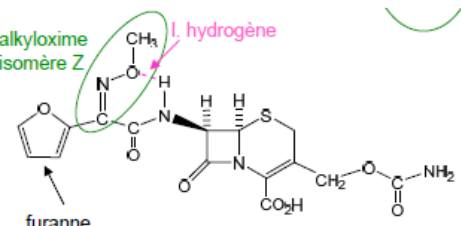
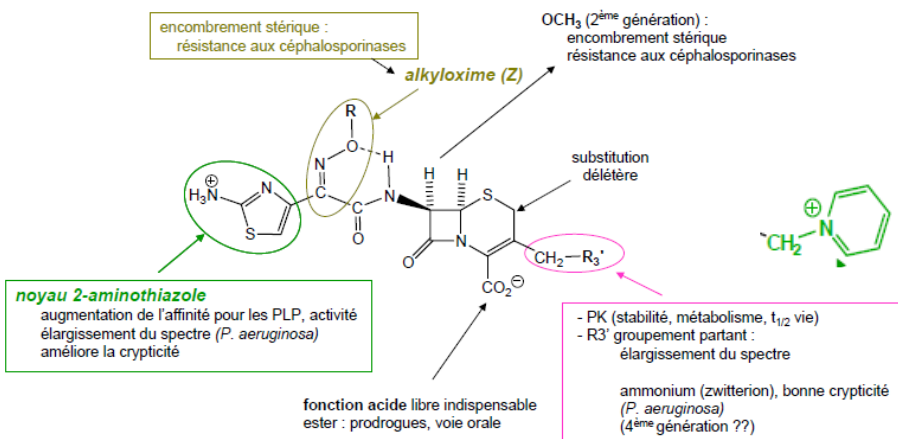


Réactivité chimique	
Action des nucléophiles	Action des électrophiles
 <p>➤ Ouverture du cycle => inactivation de la molécule</p> <p>➤ Ne pas conserver les pénicillines en solution mais à l'état solide car l'eau ouvre le cycle</p>	<p>* Traitement en milieu acide pH5</p>  <p>oxazolone Ac. pénicillénique</p> <p>Impossible d'administrer par VO à cause du pH de l'estomac : nécessaire de modifier l'électronégativité du substituant (ex : PV qui a un O en plus dans la chaîne latérale => effet -I => ralentissement de l'hydrolyse => molécule moins dégradée)</p> <p>* Traitement en milieu acide pH2</p>  <p>Ac. pénicillique</p>
Pénicillines M : Isoxazolylpénicillines (suffixe « -cilline »)	
	<p>Résistantes aux pénicillinases (encombrement stérique important)</p>  <p>Pénicilline G → Méticilline</p> <p>bactéries méticillinorésistantes (MétIR)</p> <p>Pénicilline G => Méticilline : rapprochement benzène-β-lactame (= protection), ↗ encombrement</p> <p>➤ Pb : Méticilline trop instable en milieu acide donc non résistante à l'acide gastrique</p> <p>Méticilline => noyau isoxazole : stabilisation par encombrement stérique + important</p>
Pénicillines A : Aminobenzylpénicillines (suffixe « -cilline »)	
	<p>Pénicillines à spectre élargi : structure zwitterion (sel interne : NH₃⁺, COO⁻) => soluble en milieu acide et alcalin dilué => ↗ spectre d'action</p> <p>Dosage : CLHP, détection UV 254 nm</p> <p>Exemples : Amoxicilline (R = OH), Ampicilline (R = H => pas suffisant pour protéger le β-lactame => co-administration avec le sulbactam)</p>
Carboxypénicillines (suffixe « -cilline »)	
 <p>thiophène + épimère émoc... + épimère</p>	<p>Témocilline : spectre étroit, résistante aux BLSE</p> <p>Groupe attracteur et encombrement stérique augmentent stabilité β-lactame</p> <p>Méthoxy O-CH₃ : même orientation mais changement configuration absolue => β-lactamase n'ont plus accès</p>
Urédopénicilline	Amidinopénicilline
 <p>pipérazinedione Pipéracilline</p>	 <p>cycle azocine Métilinam</p> <p>Cycle azocine = bon encombrement</p>

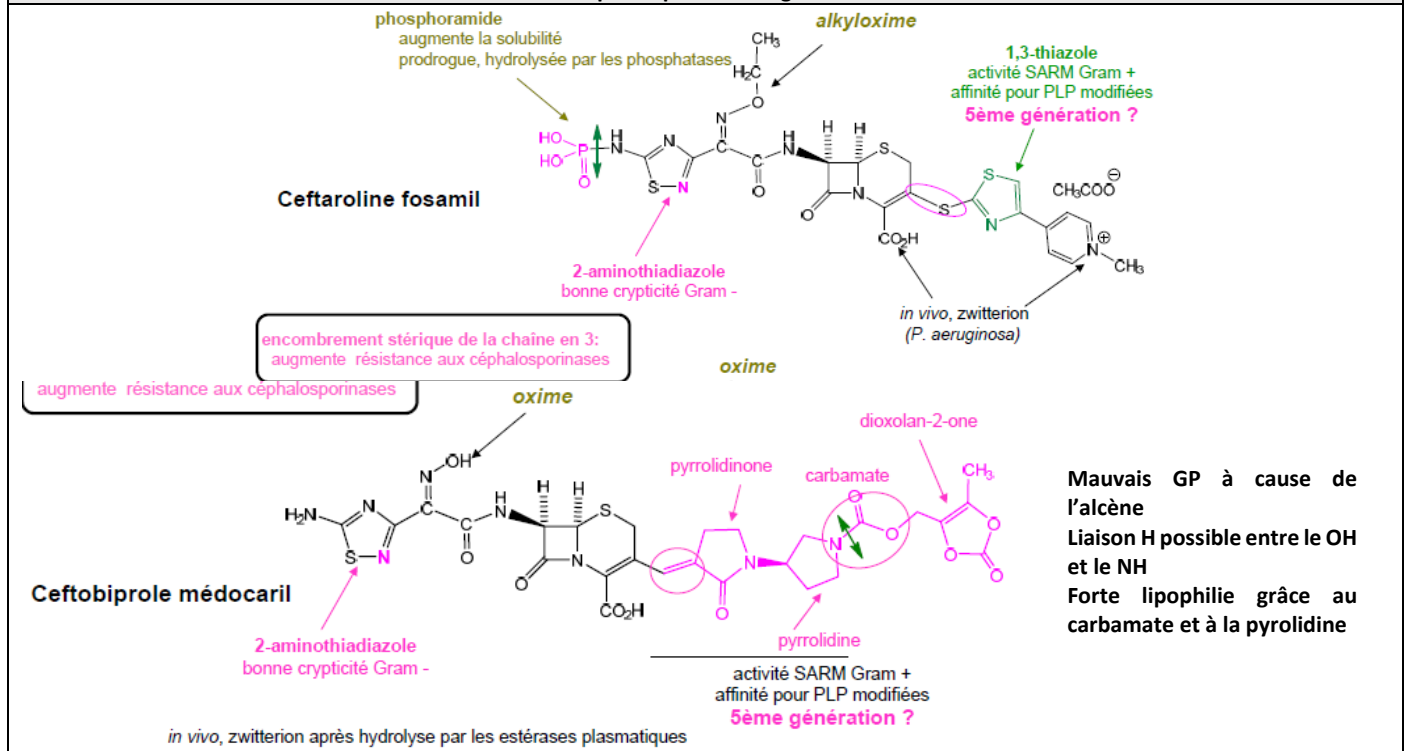


III.2 Céphalosporines



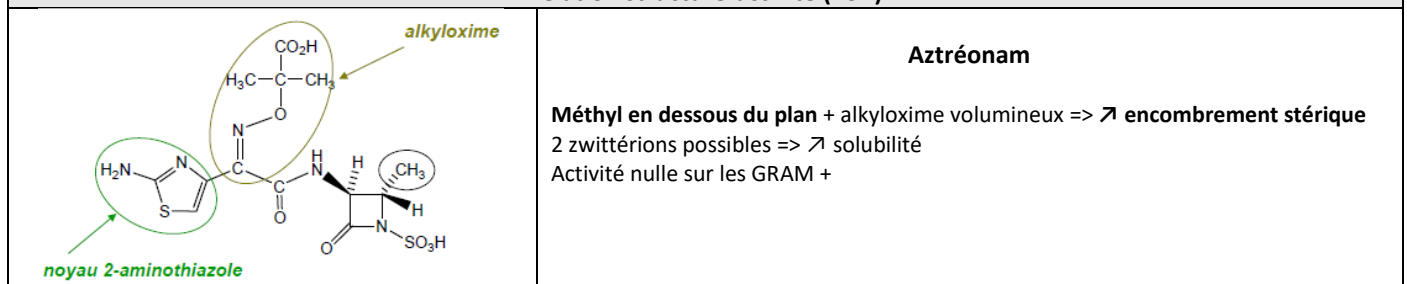
Génération	
1 ^{ère} génération	
Voie parentérale	Voie orale
 <p>Céfalotine</p> <p>Groupe acétoxyméthyle trop réactif \Rightarrow $\frac{1}{2}$ vie trop courte \Rightarrow CH₃ ou Cl</p>  <p>Céphazoline</p> <p>1,2,3,4-tétrazole</p> <p>thiadiazole</p>	<p>Sous forme de zwitterion avec sur la chaîne latérale en (7) un NH₂ au-dessus du plan renforçant l'encombrement stérique</p> 
2 ^e génération	
 <p>Céfixime</p> <p>céphamycine</p> <p>ester formique</p> <p>carbamate</p>  <p>Céfamandole nafate (prodrogue)</p> <p>céphamycine</p> <p>thiol aromatique (méthyltétrazole)</p>	 <p>Céfuroxime</p> <p>alkyloxime isomère Z</p> <p>1. hydrogène</p> <p>furanne</p> <p>Alkyloxime = motif commun retrouvé chez les 3^e générations mais furanne (\neq 3^e génération)</p> <p>\nearrow encombrement avec O-CH₃ et liaison hydrogène qui forme un pseudo-cycle \Rightarrow lutte contre les résistances</p> <p>Acétoxyméthyle \Rightarrow carbamate (bon GP) \Rightarrow \nearrow $\frac{1}{2}$ vie</p> <p>Moins facilement métabolisable \Rightarrow \nearrow $\frac{1}{2}$ vie du PA</p>
3 ^e génération : RSA	
 <p>encombrement stérique : résistance aux céphalosporinases</p> <p>alkyloxime (Z)</p> <p>OCH₃ (2^{ème} génération) : encombrement stérique résistance aux céphalosporinases</p> <p>substitution délétère</p> <p>noyau 2-aminothiazole : augmentation de l'affinité pour les PLP, activité élargissement du spectre (<i>P. aeruginosa</i>) améliore la crypticité</p> <p>fonction acide libre indispensable ester : prodrogues, voie orale</p> <p>- PK (stabilité, métabolisme, t_{1/2} vie)</p> <p>- R₃' groupement partant : élargissement du spectre</p> <p>ammonium (zwitterion), bonne crypticité (<i>P. aeruginosa</i>) (4^{ème} génération ??)</p>	<p>R7 comporte : un alkyloxime en configuration Z (sauf céfotiam) et un hétérocycle (souvent le 2-aminothiazole)</p> <p>Noyau 2-aminothiazole = caractéristique de la 3^e génération (\nearrow pénétration ou crypticité à travers porines des Gram – via le zwitterion \Rightarrow \nearrow affinité pour PLP)</p> <p>Carbonate (céfotiam, cefpodoxime) : pro-drogue (2 réactions pour libérer l'acide, encombrement \Rightarrow \downarrow vitesse du métabolisme)</p> <p>Vinyle (-CH=CH₂) : \nearrow absorption</p> <p>R = CH₂COOH \Rightarrow diacide (céfixime)</p> <p>Ammonium quaternaire : \nearrow spectre</p>

Autres céphalosporines : 5^e génération ?

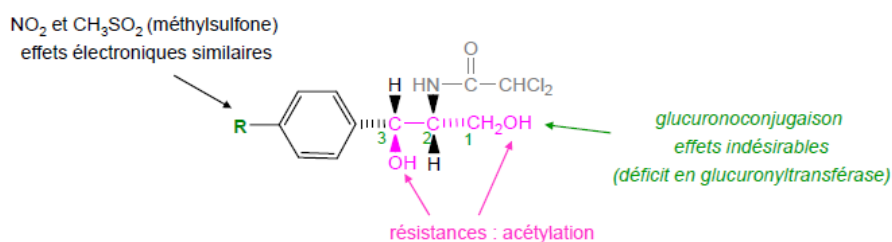


III.3 Monobactame

Relation structure-activité (RSA)



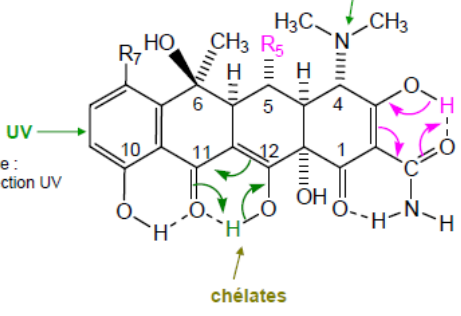
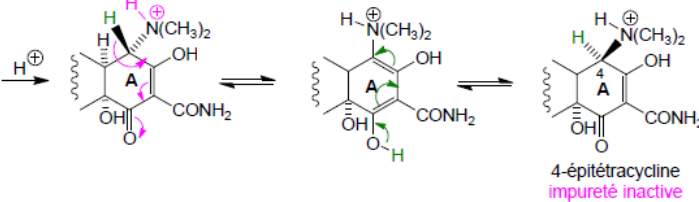
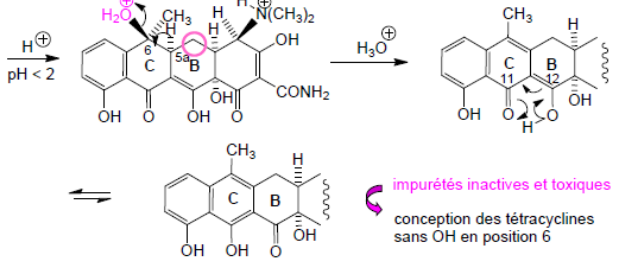
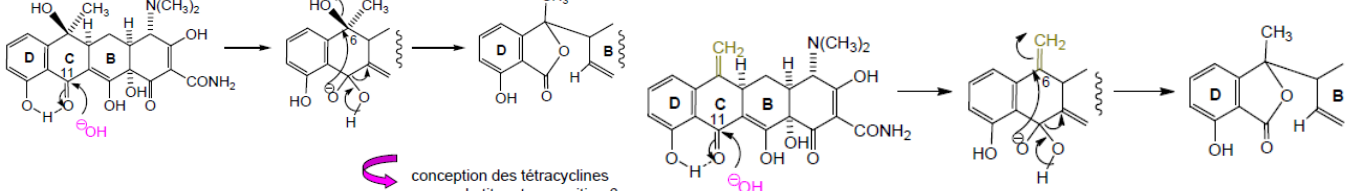
IV Phénicolés



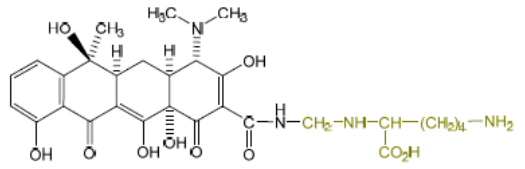
- C2 et C3 chiraux en configuration R absolue sinon inactif
- NO₂ trop toxique => remplacé par CH₃SO₂ qui diminue la métabolisation hépatique ce qui réduit efficacement les EI
- Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse des protéines au niveau du ribosome par inhibition de la peptidyl-transférase => inhibition de la fixation des ARNm sur le ribosome = activité bactériostatique

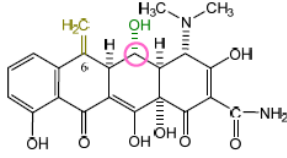
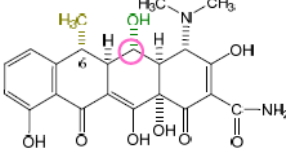
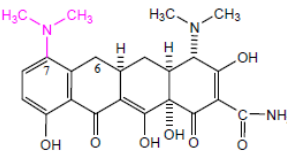
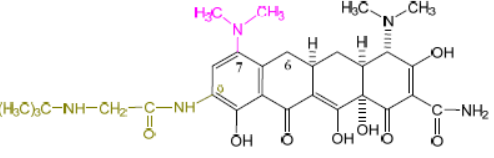
V Tétracyclines (suffixe « -cycline »)

V.1 Tétracyclines naturelles

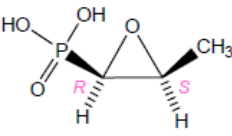
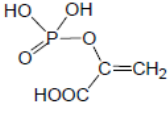
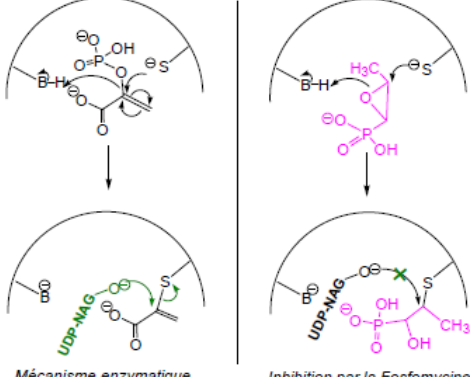
Structure, propriétés physico-chimiques, RSA	
 <p>amine tertiaire, $pK_a = 9.5$ sels solubles dans l'eau</p> <p>UV dosage : HPLC, détection UV</p> <p>chélates</p> <p>chélates</p>	<p>4 liaisons H intramoléculaire (les hétéroatomes pas dans le plan ne peuvent pas faire de liaisons H) => chélation métaux (effet chélate : le H oscille entre 2 cycles) => mauvaise absorption mais important pour la chélation des ions Mg^{2+} (éviter co-ingestion !)</p> <p>Pouvoir rotatoire car plusieurs C chiraux</p> <p>Dosage UV (séparation HPLC) : cycle D</p> <p>Liaisons π chromophores => jaune (EI : dents jaunes chez enfant)</p> <p>Photosensibles : produits de dégradation néphrotoxiques</p> <p>Instables en milieu acide mais VO car contact stomacal rapide</p> <p>Cycle D : noyau benzénique aromatique</p> <p>Cycle C/B : partiellement saturé, non aromatique</p> <p>Cycle A : insaturé, plan, possible de former pseudo-cycle</p> <p>2 β-dicétones => tautomérisation céto-énolique (forme énol favorisée grâce à la stabilisation par la liaison H)</p>
Réactivité chimique	
<p>* Milieu acide (pH 2 - 6) : épimérisation en position 4</p>  <p>Épimérisation = changement de configuration d'un C</p> <p>4-épitétracycline impureté inactive</p>	<p>* Milieu très acide (pH < 2) : formation de l'anhydrotétracycline</p>  <p>À noter que cette réaction est favorisée par l'absence de substituant en position 5 => si on en ajoute un, l'encombrement stérique défavorise la réaction</p>
<p>* pH > 8,5 : formation d'isotétracyclines</p>  <p>conception des tétracyclines sans substituant en position 6</p>	

V.2 Tétracycline hémisynthétique

Substitution du groupe amide par une lysine	
Rend la molécule + lipophile et forme zwitterion possible => meilleure absorption par voie orale	
	
Modification en 6	
2 ^e génération	3 ^e génération
OH en 5 (défavorise la réactivité acide !), pas de OH en 6 mais double liaison extracyclique entre 2 C (réaction de déshydratation en C6) => éviter la déshydratation en milieu acide mais pas de modification de la stabilité en milieu alcalin (cf réactivité en milieu alcalin !)	Fonction OH en position 5 et fonction méthyle en position 6 au lieu du $=CH_2$ (pour empêcher réactivité en milieu alcalin)

	 Doxycycline
Modification en 6 et 7	
3 ^e génération	4 ^e génération
Plus de groupement en 6, ajout d'un diméthylamino en 7  Minocycline	Fonction amide en 9 => ↑ lipophilie  Tigécycline
Mécanisme d'action, absorption, crypticité et élimination	
Inhibition synthèse des protéines en empêchant l'ARNt d'apporter les AA au niveau du ribosome = « bactériostatique » (ou bactéricide) <u>Crypticité</u> (facilité à traverser la membrane) : varie en fonction de la structure (molécules hydrophiles passent par porines, les lipophiles passent directement à travers la couche phospholipidique de la membrane), ↑ résorption avec les générations donc ↑ ½ vie mais ↑ EI <u>Élimination</u> : molécules hydrophiles éliminées par voie urinaire et biliaire, molécules lipophiles éliminées uniquement par voie biliaire	

VI Fosfomycine

Structure, RSA et mécanisme d'action	
 Fosfomycine  Phosphoénolpyruvate	Époxyde Différence entre les 2 pKa => sel monosodique Inhibition réversible de la synthèse du peptidoglycane au niveau de la formation de la partie osidique du monomère (stade + plus précoce que les β-lactamines). La synthèse de NAM se fait à partir de NAG grâce à la pyruvyl transférase , cible de la fosfomycine (analogie structurale avec PEP = Phosphoénolpyruvate) Non métabolisée et éliminée par voie urinaire sous forme active => infections urinaires  Mécanisme enzymatique Inhibition par la Fosfomycine

VII Oxazolidinones

Structure, RSA et mécanisme d'action	
<p>substituant en para variable morpholine : très bonne biodisponibilité 2 noyaux : augmente l'activité</p> <p>N₃-aryle indispensable</p> <p>noyau oxazolidinone indispensable</p> <p>fluor non indispensable activité x 2</p> <p>configuration 5S indispensable isomère R inactif</p> <p>acétamide > alcool</p> <p>Linézolide</p>	
Mécanisme d'action	
Agit sur le complexe d'initiation au niveau du ribosome en se fixant sur l'unité 50S => empêche la formation du complexe 70S => inhibition de la synthèse des protéines Inactif sur les GRAM -	

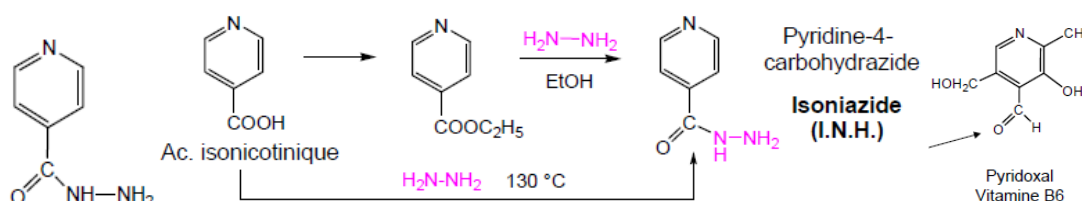
Antimycobacteriens

VIII Antituberculeux de synthèse (spécifiques de *M. tuberculosis*)

- Activité sur bacilles intra-cellulaires et extra-cellulaires
- Coefficient de dépassement élevé (> 10)

$$\frac{\text{concentration plasmatique moyenne}}{\text{concentration minimale inhibitrice (CMI)}}$$
- Faible taux de résistance
- Faible toxicité : bon index thérapeutique

ISONIAZIDE (INH) = le + puissant



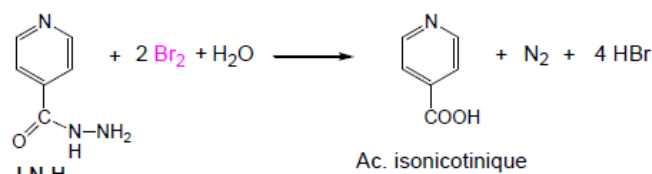
Pyridine substituée par un groupement hydrazide

130 °C : permet d'éliminer H₂O => molécule **thermostable** (= stérilisable par la chaleur) et **soluble dans l'eau**

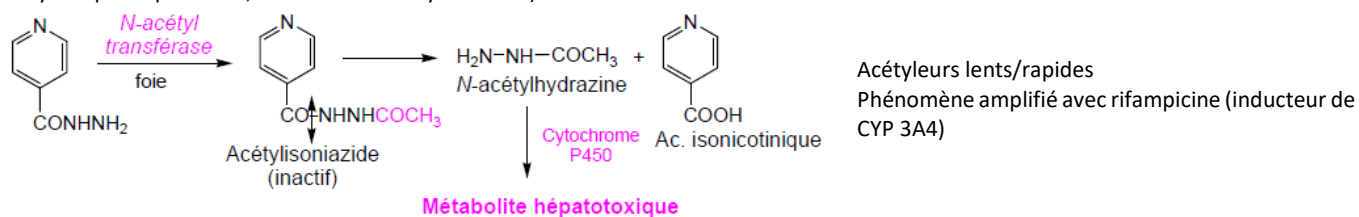
Recherche d'impuretés : CCM avec 2 révélations successives :

- CCM révélation UV (254 nm) : pyridine = cycle aromatique
- CCM révélation PDAB : groupement hydrazine (= identification de l'hydrazine libre)

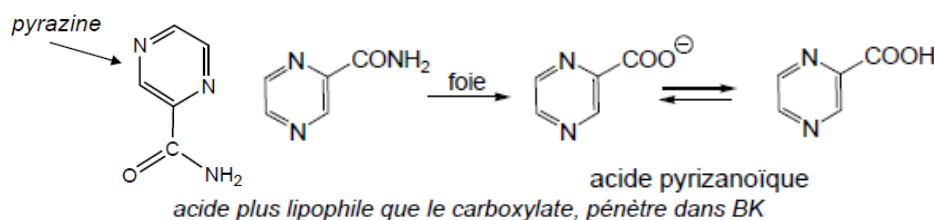
Dosage : oxydation de l'INH (propriétés réductrices de l'INH) par le brome généré par le mélange bromates/bromures de potassium en milieu chlorhydrique en présence de **rouge de méthyle** (rouge en milieu réducteur = quand le brome est consommé, incolore en milieu oxydant = excès de Brome = pas de INH)



Mécanisme d'action (« prodrogue ») : formation d'un **radical** qui va se **fixer sur NADH** ce qui **inhibe la synthèse des acides mycoliques** (= AG essentiels de la paroi du bacille) ou toxicité par formation d'un oxyde nitrique => action **bactéricide** à double spécificité (INH réduite par KatG, enzyme spécifique du BK, et inhibe une enzyme du BK)

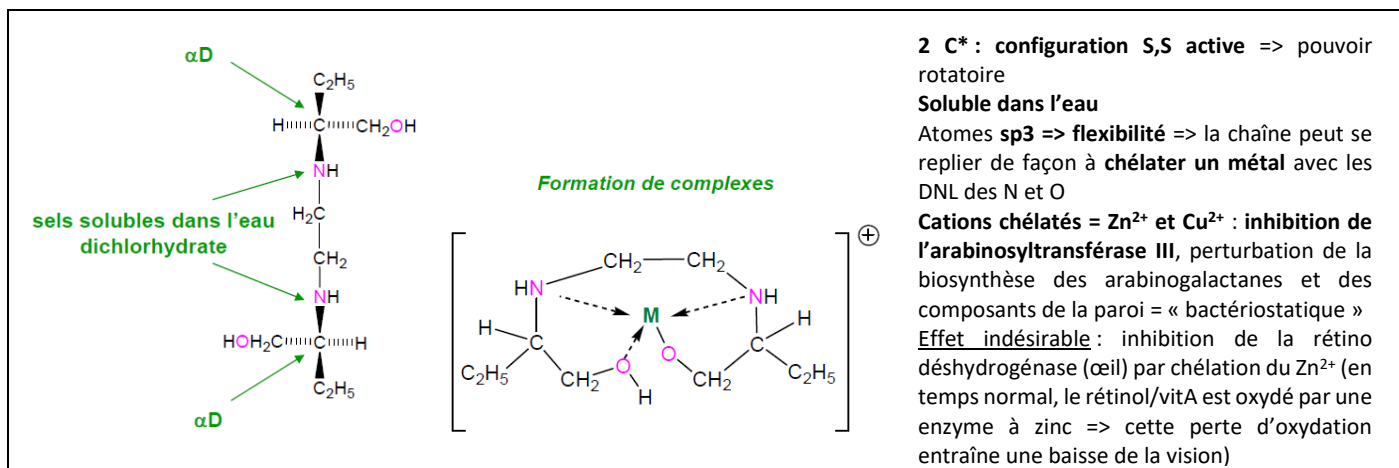


PYRAZINAMIDE (PZA)



Mécanisme : inhibition de l'acide gras synthétase de type 1 => interférence avec la synthèse des acides mycoliques => « bactéricide »
 N'agit pas sur les bacilles extracellulaires => multichimiothérapies

ETHAMBUTOL (EMB)



ACIDE PARA-AMINOSALICYLIQUE (PAS)	BÉDAQUILINE	DÉLAMANIDE
<p>Métabolite acétylé hépatotoxique</p> <p>Inhibition de la synthèse des folates par inhibition de la dihydropéroate réductase (analogie structurale avec l'acide para-aminobenzoïque, comme les sulfamides antibactériens) ? => bactériostatique</p>	<p>Famille des diarylquinolines</p> <p>Inhibiteur de l'ATP synthase de <i>M. tuberculosis</i> => bactéricide</p> <p>S'insère parfaitement dans la poche de l'ATPase grâce à sa chaîne en C4 qui positionne bien le NH pour interagir avec les AA</p>	<p>Famille des 4-nitroimidazoles</p> <p>Inhibiteur de la synthèse des acides mycoliques</p>

IX Antibiotiques antituberculeux (non spécifiques de *M. tuberculosis*)

STREPTOMYCINE (aminosides)	RIFAMPICINE/RIFABUTINE
<p>Bactéricide que sur les bacilles extracellulaires</p>	<p>Beaucoup de OH sur rifampicine => molécule relativement hydrophile</p> <p>Le système hydrocarboné de la rifabutine la rend + lipophile et lui permet de mieux pénétrer à travers les membranes</p> <p>Liaison à l'ARN polymérase ADN dépendante => complexe rifampicine-enzyme stable => inhibition de la synthèse de l'ARN du <i>B. de Koch</i> et du <i>B. de Hansen</i></p>