

# Introduction à l'étude des antibiotiques

Dr Y. BOUZERDE  
Cours de pharmacologie  
3<sup>ème</sup> année médecine

Avril 2016

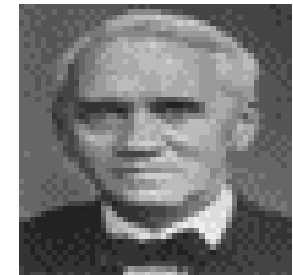
# Sommaire

- I. Introduction
- II. Propriétés requises pour un antibiotique
- III. Comment choisir un antibiotique?
- IV. Voies d'administration
- V. Quand associer des ATB?
- VI. Antibiothérapie prophylactique
- VII. Effets indésirables
- VIII. Causes d'échecs de l'antibiothérapie
- IX. Conclusion

# I. Introduction

## *Historique*

- Paul Ehrlich définit la chimiothérapie comme : « substance chimio thérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses, doit être nuisible pour le micro-organisme pathogène, mais inoffensive pour les cellules de l'organisme hôte »  
Les recherches de Ehrlich aboutiront à soigner la syphilis, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1908.
- Sir Alexander Fleming en 1929 constate que la culture en boîte de Pétri de staphylocoques est inhibée par la présence de moisissures du genre *Penicillium*. Fleming proposa que le champignon sécrétait une substance chimique bactériostatique, utilisable en thérapeutique humaine.
- Plus tard, la culture en masse permit de disposer de grandes quantités de cette substance : la pénicilline.



# I. Introduction

## *Définition d'un antibiotique*

- Substance chimique produite par soit par différents micro-organismes (champignon ou bactérie) ou par synthèse et qui ont pour rôle de supprimer la croissance et ou détruire le micro-organisme pathogène.
- Quelques rappels :
  - ✓ **ATB Bactériostatique** : Inhibe de façon temporaire la croissance des bactéries, Effet réversible, Ex : *Tétracyclines*, *Sulfamides*
  - ✓ **ATB bactéricide** : Se fixent aux récepteurs spécifiques et entraîne la mort des bactéries. Ex : *Pénicillines*, *Céphalosporines* et les *aminoglycosides*.
  - ✓ **CMI** (Concentration minimale inhibitrice) : la plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la multiplication bactérienne en 18-24 heures (bactériostase).
  - ✓ **CMB** (Concentration minimale bactéricide) : la plus faible concentration d'antibiotique qui tue 99,99 % d'une population bactérienne en 18-24 heures.

# I. Introduction

## *Classification*

La classification des antibiotiques peut se faire selon:

- Origine : - ATB naturel (élaboré par un micro- organisme)  
- ATB de synthèse (synthétique ou semi synthétique ex: *sulfamides et quinolones*)
- Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base, ex : cycle  $\beta$  lactame.  
Permet de classer les antibiotiques en familles (c'est la classification qu'on adoptera pour les cours)

## II. Propriétés requises pour un antibiotique

Dans l'idéal, un antibiotique doit :

- Avoir une activité bactéricide plutôt que bactériostatique.
- Avoir une efficacité constante dans tout l'organisme (liquides biologiques, exsudats, protéines plasmatiques et enzymes tissulaires).
- Avoir un pic de concentration maximale rapide et stable quelque soit le milieu (LCR, humeurs et tissulaire)
- Ne doit pas permettre le développement de résistance bactérienne.

### III. Comment choisir un antibiotique?

1. Infection bactérienne ? infection virale ?
2. Connaître les bactéries responsables de l'affection en cause (biotope, sensibilité aux ATB.....)
3. Pénétration de l'ATB jusqu'à la source de l'infection (barrière hémato-encéphalique, les tissus enflammés .....
4. Connaître les effets secondaires et les réactions allergiques possibles.
5. Avoir une notion du coût de cette antibiothérapie.

## IV. Voies d'administration

1. Voie orale
  2. Voie Intramusculaire
  3. Voie veineuse
- 
1. Voie intra rachidienne
  2. Voie cutanée



# IV. Voies d'administration

## 1. Voie orale :

### ▪ Avantages :

- Facilité d'utilisation (bonne compliance du malade),
- Moins couteuse.

### ▪ Inconvénients :

- Absorption altérée par le contenu gastrique → prise en dehors des repas (une heure avant ou après les repas)
- Douleurs digestives (diminuées depuis la fabrication de comprimés enrobés).
- Augmentation du risque de résistance de la flore bactérienne saprophyte du tube digestif à cause des ATB non résorbés au niveau de la partie haute du tube digestif.
- Risque de colites pseudomembraneuses si traitement ATB prolongé sup 4 semaines
- Absence d'administration par voie orale Ex : *Streptomycine*



# IV. Voies d'administration

## 2. Voie Intramusculaire :

### ▪ Avantages :

- Bonne concentration plasmatique/VO
- Concentration sérique plus rapide/VO (réseau vasculaire plus développé au niveau du muscle)
- Ambulatoire mais toujours dans un centre de santé

### ▪ Inconvénients :

- Douleur Ex : benzathine benzylpénicilline (*Extencilline*<sup>®</sup>)
- Eviter l'effraction dans une veine, artère ou surtout nerf.
- Résorption lente/ IV ( concentration maximale entre 15 et 180min)
- Les différents sels d'un même antibiotique peuvent orienter vers le choix de cette voie d'administration.

## IV. Voies d'administration

### 3. Voie veineuse :

Doit toujours être réalisé sous contrôle médical +++++

#### ■ Avantages :

- Grand intérêt dans l'urgence Ex: choc infectieux (voie non influencée par la diminution de la perfusion tissulaire).
- Permet d'obtenir un taux ATB maximal rapidement → infections graves
- Permet d'administrer de grandes quantités d'ATB Ex : 5gr de *Carbénicilline* → infections graves
- Quand la voie IM est douloureuse Ex : *Céfalotine*

#### ■ Inconvénients :

- Elimination urinaire rapide du médicament → assurer une perfusion continue
- Attention aux associations d'ATB dans un même liquide de perfusion → risque d'interaction chimique



## IV. Voies d'administration

### 4. Voie intra rachidienne:

- Doit rester exceptionnelle.
- Elle est à éviter : risque toxique , infectieux.
- Il faut préférer la voie IV.

## IV. Voies d'administration

### 5. Voie cutanée:

Ex: *Fucidine*<sup>®</sup>

Beaucoup d'inconvénients:

- Apparition d'allergies
- Passage systémique de l'ATB → effets secondaires
- Apparition de résistances aux ATB

## V. Quand associer des ATB?

- Traiter des infections multi bactériennes.
- Synergismes (accroître l'activité thérapeutique), Ex: association *β*lactamines +aminosides :endocardite à entérocoques.
- Traiter des infections sévères à l'étiologie inconnue.
- Prévenir l'apparition de mutants résistances surtout quand traitement de longue durée et/ou les agents disponibles sont en nombre limité. Ex: tuberculose, infection associé au VIH.

## VI. Antibiothérapie prophylactique

Indications bien codifiées :

- Prévenir une surinfection chez des patients présentant une affection aigue.
- Réduire le risque de surinfection chez des malades chroniques Ex: immunodéprimés, SIDA...
- Prévenir la dissémination microbienne d'un processus infectieux localisé.
- Prévenir d'une surinfection post chirurgicale (prophylaxie pré- chirurgicale).
- Prévenir d'une surinfection post traumatisme.
- Prévenir la transmission d'agents pathogènes: Ex: chimio prophylaxie d'**urgence** pour les sujets contact étroit avec une personne atteinte de méningites à méningocoques.
- Protéger des personnes contre un germe auxquels elles ont été exposées Ex: benzathine benzylpénicilline efficace pour prévenir des infections du streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A (prévention primaire ou secondaire du RAA)

## VII. Effets indésirables

03 types :

- **Réactions allergiques** de type hypersensibilité Ex: *βlactamines* surtout sur terrain d'atopie.
- **Altération de la flore microbienne normale.**
- **Surinfections** par des protéus, pseudomonas, staphylocoques résistants,...etc, surtout devant un tableau clinique particulier : Ages extrêmes, infection pré existante (aigüe ou chronique) et le spectre de l'ATB (surinfections plus rares avec les pénicillines comparativement aux tétracyclines)
- Cas particuliers de l'organisme en croissance:
  - ✓ Chez le fœtus: attention aux toxicité fœtale tératogène Ex :
    - Streptomycine → troubles auditifs
    - Tétracyclines → troubles dentaires
  - ✓ Chez l'enfant de moins de 03 ans l'utilisation des tétracyclines → perturbation de la croissance osseuse et dentaires





## VIII. Causes d'échecs de l'antibiothérapie

- Mauvaise indication : infection virale
- Fièvre dont on ignore l'origine.
- Mauvais dosage : sous ou sur dosage
- Utilisation pendant une durée insuffisante (endocardite bactérienne 04 semaines, arthrites gonococciques et salpingite 02 semaines...)
- Ne pas avoir associé un drainage chirurgical quand nécessaire Ex : abcès cérébral, empyème sur pneumonie staphylococcique
- Manque d'information sur l'ATB et l'agent responsable de l'infection.

## IX. Conclusion

L'ATB est une substance qui exerce une activité toxique sélective sur l'agent responsable de l'infection

Le succès d'une antibiothérapie réussie repose sur :

- ✓ Bonne évaluation clinique: être capable de reconnaître une infection bactérienne d'une infection virale
- ✓ Bonne connaissance en bactériologie ( caractéristiques de l'agent bactérien suspecté)
- ✓ Bonne connaissance sur la pharmacologie de l'ATB choisi (mode d'action, spectre, pharmacocinétique, effets secondaires....)

# Principes de l'activité ATB

**Dr Y. BOUZERDE**  
**Cours de pharmacologie**  
**3 ème année médecine**

**Avril 2016**

# Sommaire

- I. Déterminants de la réponse antibiotique
- II. Modes d'action des antibiotiques
- III. Résistance bactérienne

# I. Déterminants de la réponse antibiotique

1. Age
2. Insuffisance rénale et /ou hépatique
3. Facteurs génétiques
4. Grossesse
5. Affections associées
6. Mécanismes de défense de l'hôte

# I. Déterminants de la réponse antibiotique

## 1. Age:

- **Agés extrêmes:** mécanisme d'élimination (fonction rénale et hépatique ) → ajustement des doses.
- ✓ Chez le sujet âgé : Diminution de l'élimination rénale des ATB (clairance à la créatinine)
- ✓ Chez le nouveau-né : ++++ chez le prématuré
  - Faible élimination rénale des ATB.
  - Diminution de la fonction hépatique liée à une immaturité hépatique:
    - Quantités faibles de glucuronyl transférase → Accidents au *chloramphénicol* (gray-baby syndrome)
    - Quantité faibles d'acétyl transférase → Accidents aux *sulfamides*
- **Chez le NRS:** sécrétion acide diminuée → diminution absorption par VO
- **Organisme en croissance** (Facteurs de développement): déterminent le type de réponse indésirable à un médicament Ex:
  - *Tétracyclines:* retard de croissance osseuse et décoloration ou hypoplasie de l'émail des dents
  - *Fluoroquinolones:* : accumulation dans le cartilage ce qui affecte la croissance osseuse

# I. Déterminants de la réponse antibiotique

## 2. Insuffisance rénale et /ou hépatique:

Il faut impérativement ajuster les doses d'ATB en fonction de la gravité de l'IR → Calcul de la clairance de la créatinine

Ex:

- Attention à la neurotoxicité de la pénicilline et d'autres ATB de la famille des *βlactamines*, se produit généralement chez les patients présentant une insuffisance rénale qui en reçoivent de fortes doses, en corrélation avec des concentrations élevées d'ATB dans le LCR.
- Attention à l'ototoxicité liée aux *aminosides* (augmentation de la  $\frac{1}{2}$  vie des aminosides)

# I. Déterminants de la réponse antibiotique

## 3. Facteurs génétiques:

Certains facteurs génétiques modifient le métabolisme de certains ATB

- ✓ Acétylation de l'**isoniazide** par le foie ( acétyleurs lents et acétyleurs rapides : peuvent avoir des concentrations infra thérapeutiques du médicament dans le plasma)
- ✓ Chez les patients souffrant de G6PD (déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase): l'emploi de **chloramphénicol**, **sulfamides** , *Ac nalidixique*... peut être à l'origine de crises hémolytiques.



# I. Déterminants de la réponse antibiotique

## 4. Grossesse:

Faire attention aux ATB qui traversent la barrière fœto placentaire → toxicité fœtale tératogène

Beaucoup d'ATB sont concernés

Ex : *Streptomycine* → Chez le NRS: Troubles auditifs

*Tétracyclines* → Chez le fœtus: Troubles dentaires et osseux,

Chez les femmes enceintes: troubles hépatiques graves, pancréatite et atteinte rénale associée

## Allaitement maternel:

Ex: *sulfamides*



# I. Déterminants de la réponse antibiotique

## 5. Affections associées :

- ✓ Diabétique : Les taux plasmatiques obtenus sont faibles après injection IM ou s/cutanée
- ✓ Traitement des anémies ferriprives ou mégaloblastiques : Efficacité modifiée par traitement au *chloramphénicol*
- ✓ Hydrocéphalie : Empêche la pénétration du *Chloramphénicol*
- ✓ Cirrhose : Effets secondaires avec les *tétracyclines*
- ✓ Dénutrition
- ✓ Prise de tétracycline avec du lait (calcium)

# I. Déterminants de la réponse antibiotique

## 6. Mécanismes de défense de l'hôte:

Le statut immunitaire du patient joue un rôle important dans l'efficacité du traitement antibiotique.

Il faut prendre en compte le statut immunitaire du patient dans le choix de l'ATB.

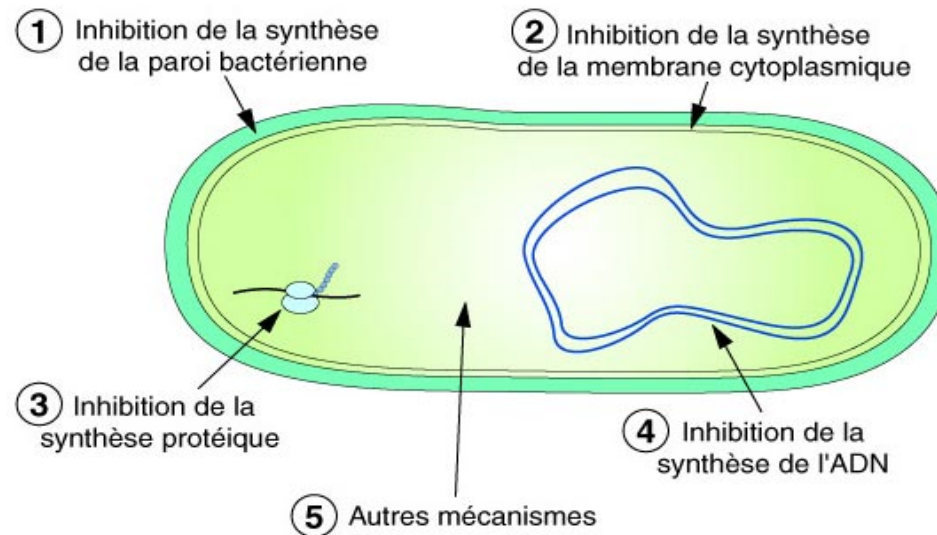
Echec fréquent de l'ATB dans certains tableaux cliniques particuliers ex : Les néoplasies (leucémie, Hodgkin), les CTC, les cytostatiques.....

R: Chez un patient immunocompétent: un ATB bactériostatique peut être suffisant pour éradiquer l'infection au contraire du patient immunodéprimé

## II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

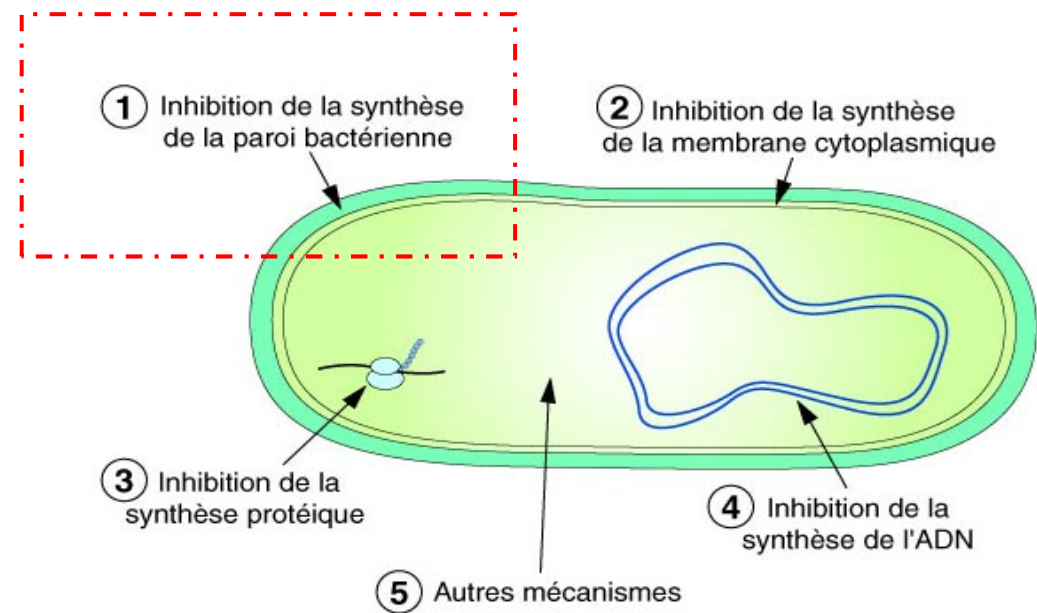
1. **Paroi** : Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
2. **Enveloppes membranaires**: Changement de la perméabilité membranaire
3. **Ribosome bactérien (Protéines)**: Inhibition de la synthèse protéique
4. **Acides nucléiques**: Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques



## II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

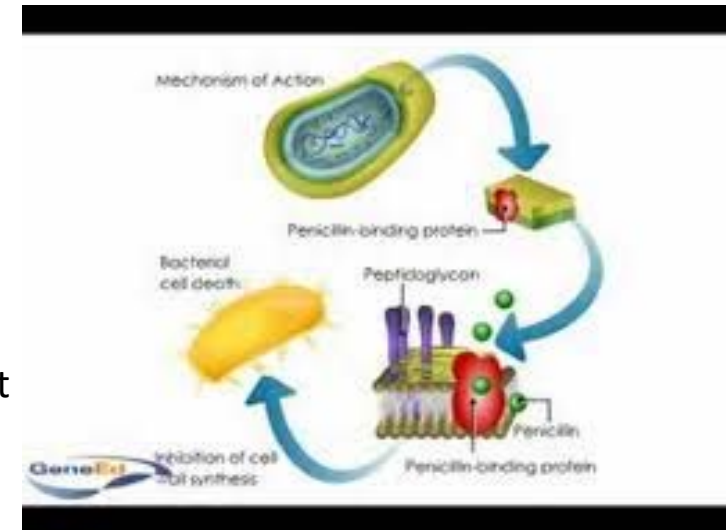
1. **Paroi**
2. Enveloppes membranaires
3. Ribosome bactérien (Protéines)
4. Acides nucléiques



## II. Modes d'action des Antibiotiques

### 1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

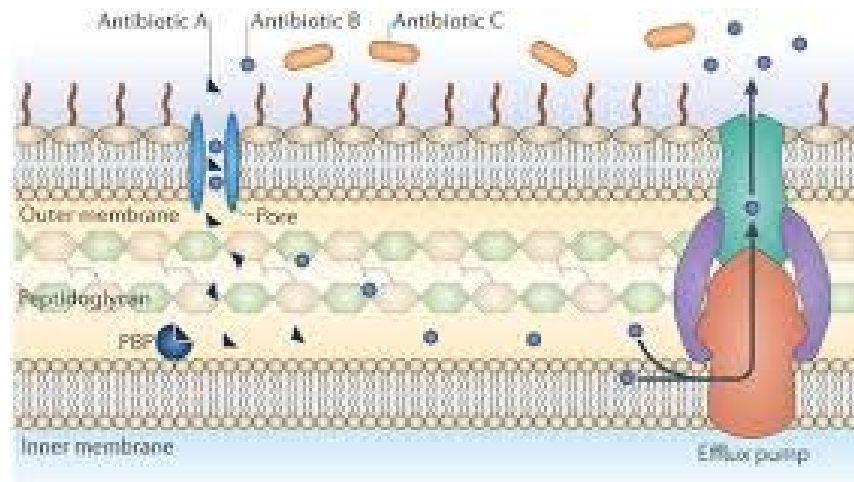
- Inhibition de la biogénèse du peptidoglycane
- Essentiellement : ***β*lactamines, Vancomycine, Cyclosérine.**
- Ces ATB n'auront aucune action sur les bactéries dépourvues naturellement de paroi.



## II. Modes d'action des Antibiotiques

### 1. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

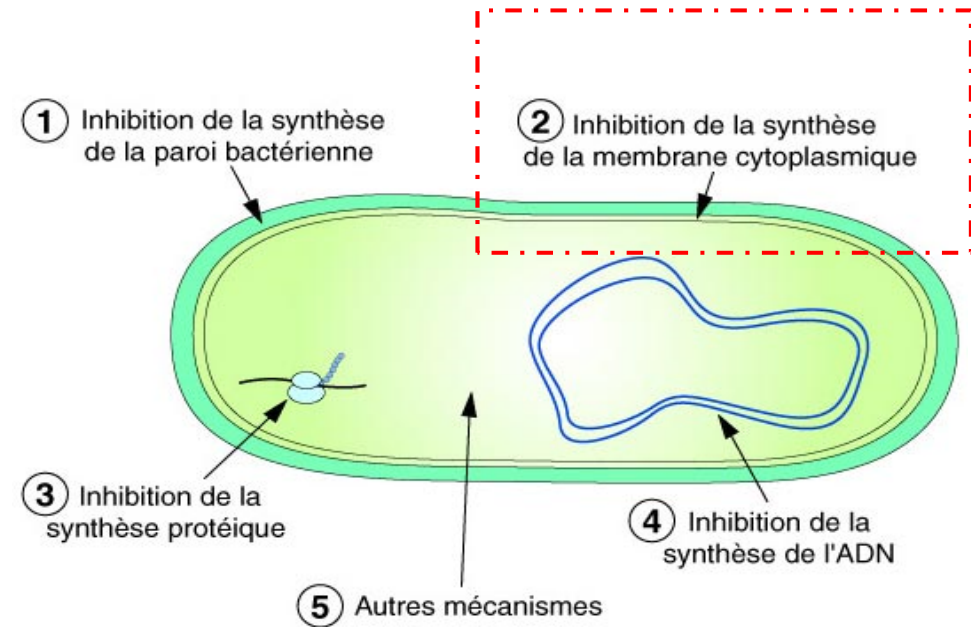
- L'activité antibactérienne des *β*lactamines s'opère en 03 étapes :
  - ✓ Pénétration par l'intermédiaire de protéines transmembranaires ou porines
  - ✓ Attachement au récepteur **PBP** (**P**enicillines **B**inding **P**roteins) : inhibition de la réaction de transpeptidation → blocage de la synthèse du peptidoglycane
  - ✓ Perturbation de la fonction bactérienne par l'intervention d'enzymes lytiques (hydrolases)



## II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

1. Paroi
- 2. Enveloppes membranaires**
3. Ribosome bactérien (Protéines)
4. Acides nucléiques





## II. Modes d'action des Antibiotiques

### 2. Changement de la perméabilité membranaire

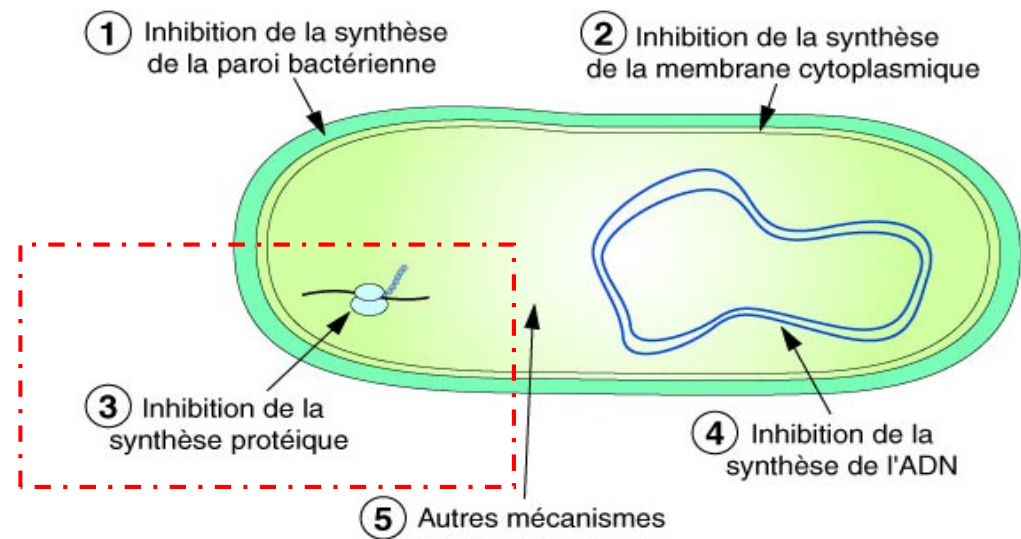
Perturbation de l'intégrité de la membrane cellulaire → Echappement des macromolécules et des ions → Mort bactérienne.

Ex : *Polymexines, imidazoles*

## II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

1. Paroi
2. Enveloppes membranaires
- 3. Ribosome bactérien (Protéines)**
4. Acides nucléiques



## II. Modes d'action des Antibiotiques

### 3. Inhibition de la synthèse protéique

Différentes étapes de la synthèse protéique peuvent être perturbées par la fixation d'antibiotiques sur le ribosome bactérien :

- Antibiotiques altérant la sous-unité 30S:

- **Aminoglycosides** : Inhibition de la phase d'initiation de la synthèse protéique.

- **Tétracyclines** : se lient à la s/ unité 30s du ribosome bactérien.

- Antibiotiques altérant la sous-unité 50S:

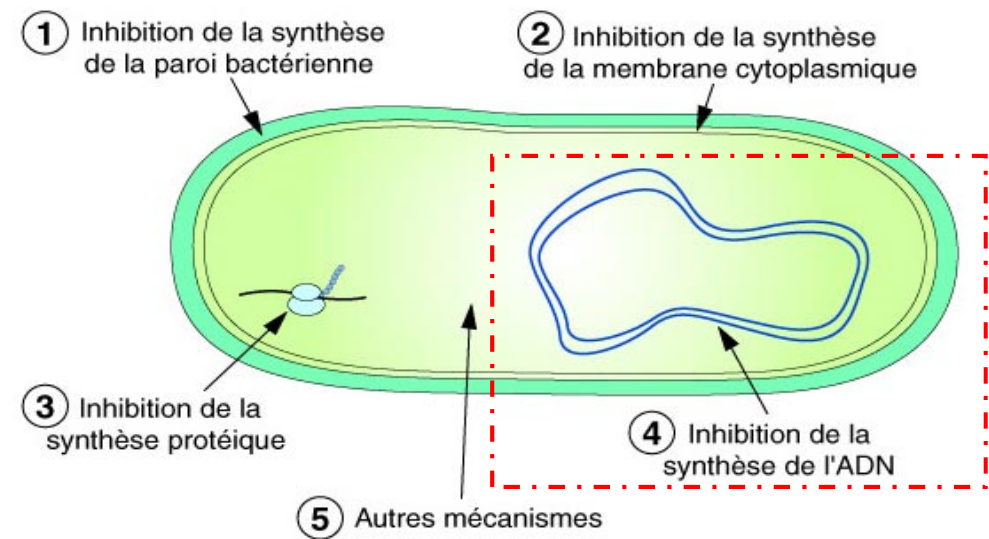
- **Phénicolés** : *Chloramphenicol* → Inhibition de la peptidyl transférase au niveau de la s/ unité 50s du ribosome bactérien.

- **MLS** (Macrolides-Lincosamides-Streptogramines)

## II. Modes d'action des Antibiotiques

Les ATB agissent au niveau de 04 cibles :

1. Paroi
2. Enveloppes membranaires
3. Ribosome bactérien (Protéines)
4. **Acides nucléiques**

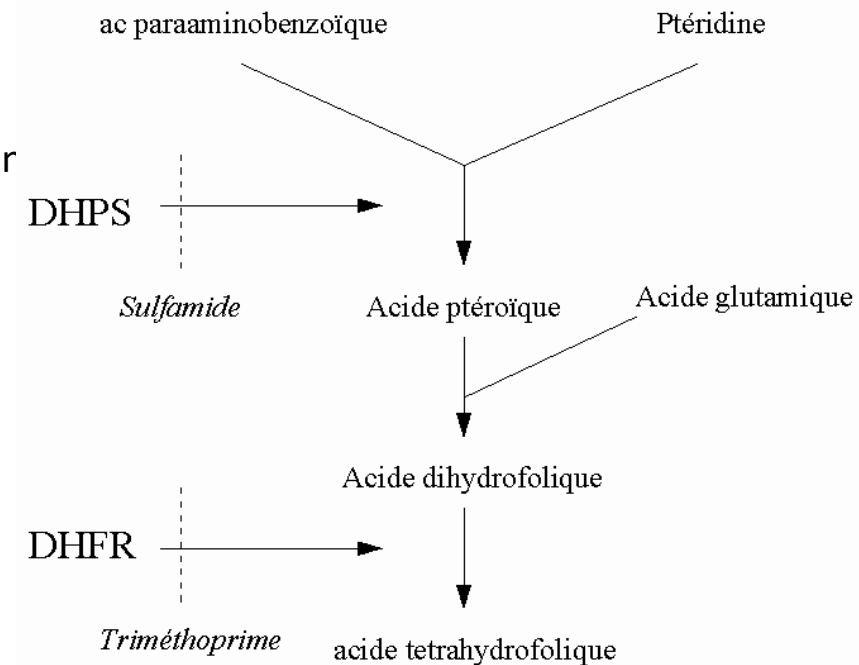


## II. Modes d'action des Antibiotiques

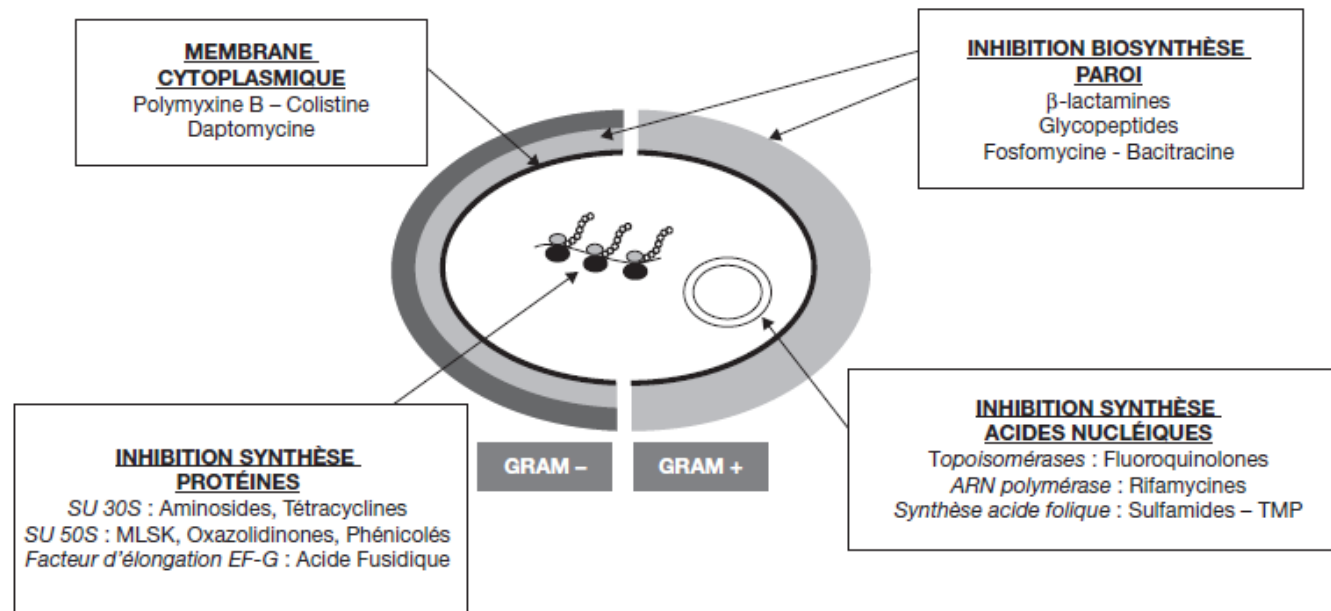
### 4. Inhibition de la synthèse d'acides nucléiques

- **Quinolones et fluoroquinolones** : Bloquent l'action de la DNA gyrase bactérienne.

- **Sulfamides** : se substituent à l'action de la PABA (acide p. aminobenzoïque) est un précurseur de la synthèse d'Ac nucléiques.
- **Triméthoprime** : inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR)



## II. Modes d'action des Antibiotiques



Cibles des principales familles d'antibiotiques.

TMP : triméthoprim ; MLSK : Macrolides-Lincosamides-Synergistines.

# III. Résistance bactérienne

- **Définition**
- **Origine de la résistance**
- **Différents types de résistance**
- **Mécanismes de résistance :**
  1. Production d'enzymes
  2. Altération structurelle du récepteur à l'ATB
  3. Changement de la perméabilité de l'ATB
  4. Développement d'une autre voie métabolique qui permet d'éviter l'effet ATB
  5. Développement d'un changement enzymatique

### III. Résistance bactérienne

- Suite à l'utilisation fréquente et abusive des ATB, les bactéries ont développé des mécanismes de résistance (mécanisme de défense)
- Danger :
  - ✓ Echecs thérapeutique de plus en plus fréquents,
  - ✓ Inefficacité de certains ATB auparavant efficaces,
  - ✓ Résistance transférable d'une bactérie à une autre.



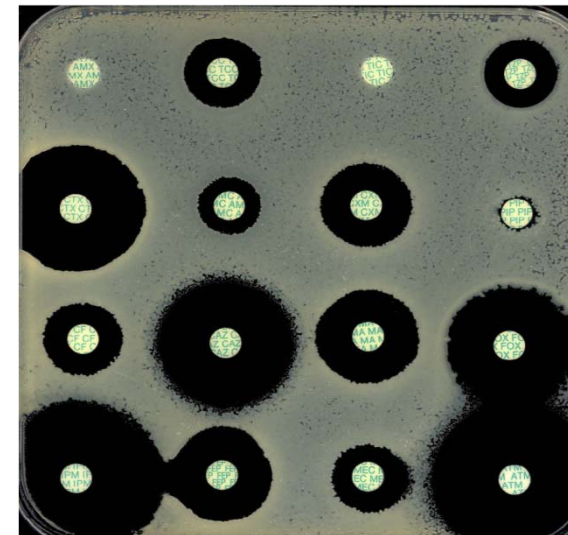
### III. Résistance bactérienne

- **Définition:**

Une bactérie est résistante à un antibiotique quand la **CMI de celui-ci est supérieure à la concentration sanguine maximale** médicamenteuse susceptible d'être atteinte avec une posologie standard.



*E.coli*  
souche sensible



*E.coli*  
souche résistante

## III. Résistance bactérienne

- **Origine de la résistance** : 02 types de résistances :
  - ✓ **Résistance d'origine génétique** :
    - Chromosomique (mutation)
    - Extra chromosomique (plasmides) : contrôle la production de  $\beta$ lactamase ou chloramphenicol acétyl transférase .....
  - ✓ **Résistance non génétique**

## III. Résistance bactérienne

- **Différents types de résistance:**

02 types de résistance:

- ✓ **Résistance naturelle :**

Toutes les souches d'une même espèce sont résistantes à l'antibiotique parce que la cible d'action de celui-ci est absente ou inaccessible par exemple.

- ✓ **Résistance acquise :**

Une certaine proportion (parfois très élevée) des souches d'une espèce normalement sensible à l'antibiotique sont devenues résistantes à son action.

### III. Résistance bactérienne

- ✓ **Résistance spécifique:** Augmentation de la résistance d'une souche bactérienne à un ou plusieurs ATB d'une même famille.
- ✓ **Résistance croisées :** Certaines bactéries résistantes pour certains ATB le sont aussi pour d'autres
  - EX : Polymixine B et Colistine
  - Erythromycine et oléandomycine
  - Néomycine et kanamycine
  - Erythromycine et lincomycine
- ✓ **BMR ( Bactérie Multi - Résistante):** Augmentation de la résistance d'une souche bactérienne à plusieurs familles d'ATB → possibilités thérapeutiques réduites

## III. Résistance bactérienne

### ▪ Mécanismes de résistance

1. Production d'enzymes détruisant l'ATB
2. Altération structurelle du récepteur à l'ATB
3. Changement de la perméabilité de l'ATB
4. Développement d'une autre voie métabolique qui permet d'éviter l'effet ATB
5. Développement d'un changement enzymatique

# III. Résistance bactérienne

## ■ Mécanismes de résistance

### 1. Production d'enzymes détruisant l'ATB

#### ✓ Production de $\beta$ -lactamases:

- L'un des mécanismes de résistances les plus connus.
- Les  $\beta$ -lactamases entraînent la rupture du noyau  $\beta$ -lactame.
- Ex :

Le staphylocoques produit une pénicillinase qui le rend résistant à la *peni G* et aux *aminopénicillines* (en Algérie 89,77% des souches algériennes de *S.aureus* sont résistantes à la pénicilline).

L'*Haemophilus* produit une pénicillinase , résistance la *peni G* et aux *aminopénicillines*

BLSE ( $\beta$ -lactamases à Spectre Elargie): résistance aux *aminopénicillines*, *carboxypénicillines*, *ureidopénicillines*, *céphalosporines 1G,2G,3G,4G* et *aztréonam*. Restent sensibles aux *céphamycines* et *imipénème*.

#### ✓ Production de chloramphénicol acétyl transférase: par des Gram – résistants au chloramphénicol

# III. Résistance bactérienne

## ■ Mécanismes de résistance

### 2. Altération structurelle du récepteur à l'ATB: (résistance par modification de la cible)

- ✓ Modification des PBP: Altération ou perte de la fonction des PBP (résistances à certaines *pénicillines* et *céphalosporines*)
- ✓ Modification de la cible ribosomale:
  - Altération ou perte d'une protéine spécifique du ribosome bactérien;
  - Ex modification au niveau de la partie 30s: résistance chromosomique aux aminosides

# III. Résistance bactérienne

## ■ Mécanismes de résistance

### 3. Changement de la perméabilité de l'ATB:

→ Altération de la perméabilité cellulaire à l'ATB

Ex: Résistance aux *tétracyclines*, *polymyxines* et *amikacine*

### 4. Développement d'une autre voie métabolique qui permet d'éviter l'effet ATB :

Certaines bactéries résistantes aux *sulfamides* utilisent de l'Ac folique préformé et n'utilisent pas PABA

### 5. Développement d'un changement enzymatique :

Les bactéries résistantes aux *sulfamides* manifestent une plus grande affinité pour le PABA comparativement aux *sulfamides* .



## Conclusion

Les bactéries ont développé de multiples mécanismes de résistances aux ATB : biochimiques , génétiques ou autres

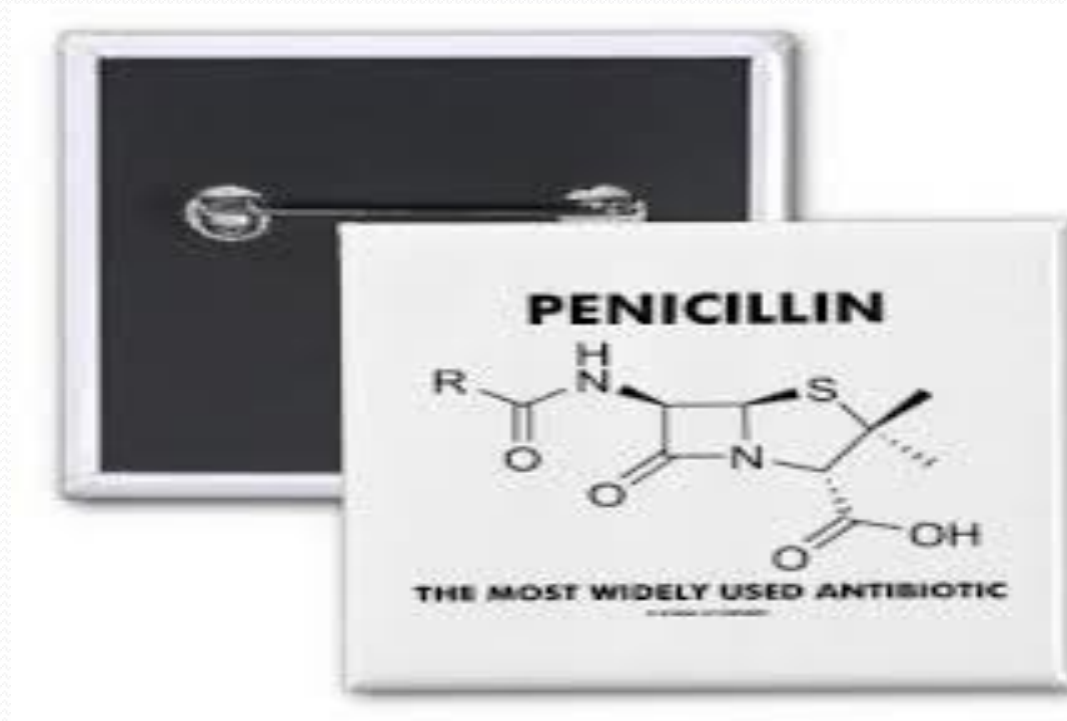
Ces mécanismes leurs permettent d'échapper à l'action des ATB.

Il est donc du devoir de tout médecin d'avoir une prescription ATB raisonnable et raisonnée ,  
et ce en ayant toutes les connaissances pour faire le bon choix d'ATB au bon moment et pour la bonne bactérie

# Pénicilline et céphalosporines

# PENICILLINES

- 1- STRUCTURES ET CARACTERISTIQUES
- Noyau beta lactam
- Noyau thiazolidine



# Présentation de la pénicilline

Présentation de la pénicilline  
poudre sèche à 4°C

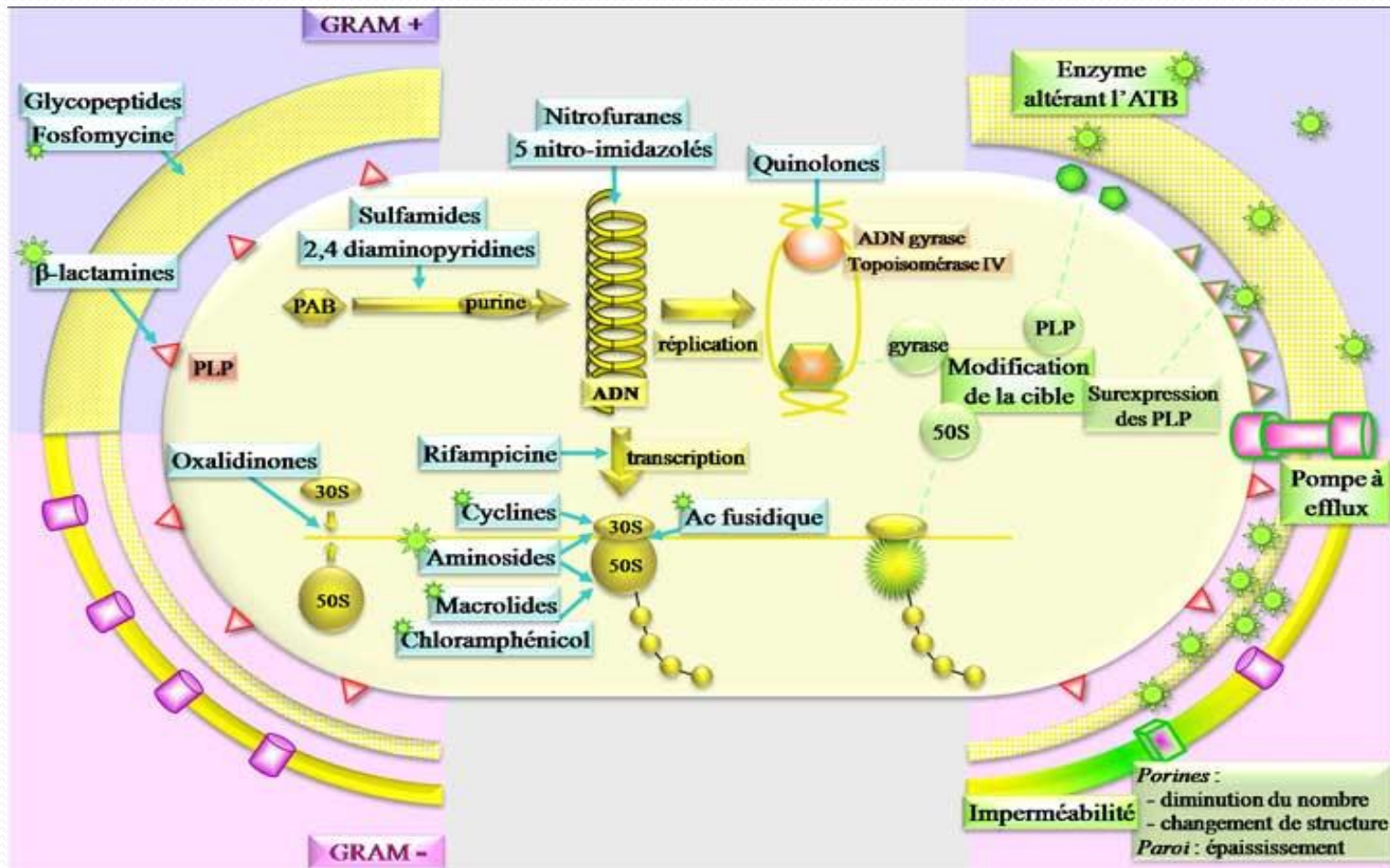
conservation de la sol. Pdt 24h à 20°C. utiliser dès la  
mise en solution.



# Activité antibactérienne

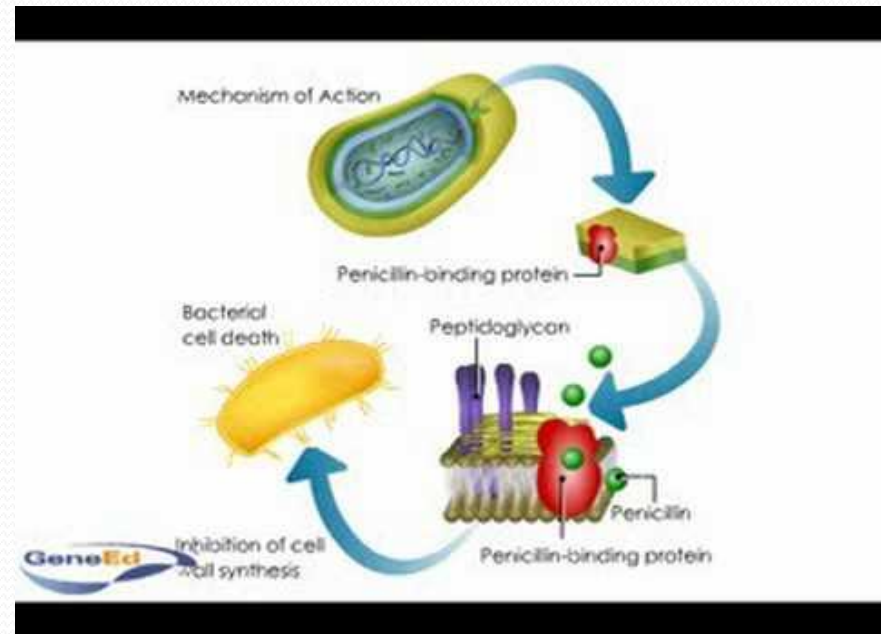
- 1- liaison de la molécule de péni aux **PBP (pénicilline binding proteine)**.
- 2- **Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne.**
- 3- **Activation des enzymes autolytiques** de la paroi bactérienne conduisant à la lyse bactérienne.
- Pénicillines et céphalosporines: bactéricides chez les bactéries qui synthétisent les peptidoglycans.

# Activité antibactérienne



# Résistance bactérienne

- 1- Béta lactamases (sous contrôle génétique, par l'intermédiaire de plasmide transmissible)
- Absence de perméabilité des Couches superficielles.
- Absence de paroi
- Absence de PBP, ou inaccés.
- Inactivation des enz lytiques



# pharmacocinétique

- Absorption : Voie IV: rapide, complète.
- Voie IM: bonne absorption, parfois douleur au point d'injection.
- Voie orale: différence d'absorption d'une péni à une autre.
- Due à la stabilité en milieu acide gastrique.
- Admin. À distance des repas.



- Concentration pl. de la péni = concentration tissulaire
- Concentration inf dans le SNC
  
- Bon passage de la péni en cas de méningite (inflamm des méninges) par 3 mécanismes:
  - 1- Perméabilité des méninges lors de méningites (imperméables sans méningites)
  - 2- Inhibition des transports actifs (repose la péni en dehors du LCR.
  - 3- Liaison de la péni aux protéines du LCR
  
- Les péni atteignent aussi les épanchements pleuraux, péricardiques ou articulaires

- Excretion:
- - Urinaire.
- - T<sub>1/2</sub> Plasmarique: ½ h à 1 heure
- 10 h en cas d'insuffisance rénale.
- Excrétion par le lait maternel 3-15 %
  
- Nafcilline: excrétée à 80 % par voie biliaire; 20 % par voie rénale

# Pénicilline sensibles à la pénicillinase

- **Benzyl pénicilline (pénicilline G):** en injectable.
- Utilisée dans les infections sévères
- - Méningite et endocardite à germe sensible
- - Gangrène gazeuse à clostridium.
- - Infection cutanées à streptocoque
- - Otite moyenne aigue
- Précaution: ANTC d'allergie; IR; Icard; réaction type Herxheimer.
- Effets indésirables: urticaires; état fébrile; douleurs articulaires; choc anaph.  
(rare 0,05 %)



# Effets indésirables

- Allergie
- Troubles digestifs
- Leucopénies
- Augmentation transitoire des transaminases
- Augmentation de la créatinémie
- Encéphalopathies
- Troubles du rythme cardiaque

## La benzathine benzylpénicilline (extencilline\*)

- C'est un mélange de benzylpénicilline (pénicilline G) et de benzatine.
- Agissent sur le *Treponoma pallidum*, la bactérie de la syphilis.
- Cette forme de pénicilline à libération lente se donne en une seule injection intramusculaire ; la dose diffuse ensuite lentement dans l'organisme pendant 3 à 4 semaines, à la fin de laquelle une syphilis primaire sera normalement guérie.
- Pharyngites streptococciques
- Prophylaxie de rechute de RAA

# Procaine penicilline

- Effet prolongé 4-5 jours.
- - endocardite streptococcique.
- - syphilis et gonorrhée, chez les patients dont la compliance est douteuse.
- EI neuro dus à la procaine: vertiges, troubles auditifs, convulsion etc.)
- Ne pas utiliser la voie IV ni chez l'enfant de moins de 5 ans.

# Phénoxyméthylpénicilline (Péni V)

- Résorption à 60 %, administrer 30 à 60 mn avant les repas.
- Indiqué dans des infections bénignes des voies respiratoires hautes.

# Pénicilline résistantes aux pénicillinases ou péni M

- Ces pénicillines sont la méticilline, oxacilline, cloxacilline .
- Elles ont toutes le même spectre d'action, soit celui des pénicillines conventionnelles plus les bactéries protégées par des pénicillinases, comme la majorité des souches de *Staphylococcus aureus*. Elles n'ont cependant aucune action contre le Staphylocoque aureus résistant à la méticilline (SARM).
- La méticilline, prototype de la famille, ne sert plus guère qu'à effectuer des tests de sensibilité.
- La cloxacilline intraveineuse a malheureusement le défaut d'être très irritante pour les veines, entraînant souvent des phlébite au site d'injection ; de plus, sa demi-vie courte oblige à l'administrer toutes les 4 heures.



# Aminopénicillines

- Actifs sur : les entérocoques; H.Influenzae; E coli; Proteus.
- Amoxicilline et ampicilline: IV, IM et orale.
- Voie orale pour traiter:
  - - Otite moyenne
  - - Sinusite
  - - Infections urinaires
  - - Gastro entérite à salmonella
  - -Infections des tissus mous
  - - Gonorrhées

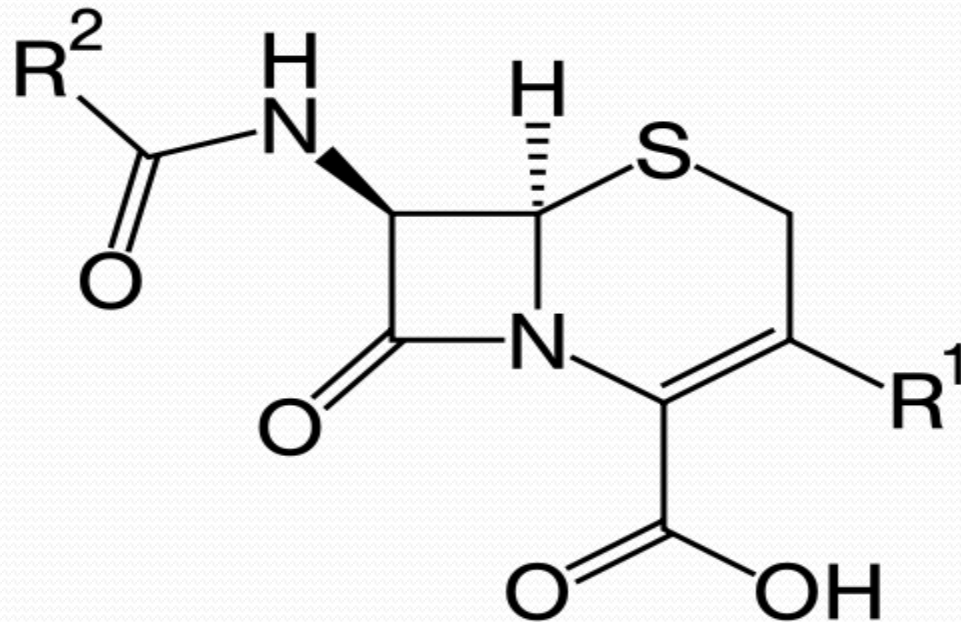
# Combinaisons d'un inhibiteur des béta lactamases avec des pénicillines

- Amoxicilline-acide clavulanique (augmentin\*).
- Ticarcilline-acide clavulanique (claventin\*)
  
- - Infection urinaire
- - Otite
- - Sinusite
- - Certaines affections des tissus mous et des os.
- L'association ne doit être utilisée que si les bactéries résistent à l'*amoxicilline* ou à la *ticarcilline*

# Effets indésirables

- Hépatite aigue
- Allergie.
- Neutropénie

# céphalosporines



- 
- Mécanisme d'action et de résistance comme pour les pénicillines.

| céphalosporine                                   | 1 <sup>ère</sup> génération   | 2 <sup>ème</sup> génération                                   | 3 <sup>ème</sup> génération  |
|--|---|---|--|
| <p>Activité antibactérienne</p>                  | <p>G+; G-<br/>E coli; Klebsiella pneumoniae<br/>Moins actif sur pseudomonas aeruginosa (pyocyanique)</p>                | <p>Moins actif sur G +<br/>Actif sur G - (enterobactérie)</p> | <p>Actif sur G -<br/>Traverse la barrière hémato encéphalique</p>  |
| <p>Voie orale<br/>IV<br/>Usage thérapeutique</p> | <p>Absorption intestinale<br/>[C]tissulaire &lt; [C]plasmatique<br/>Élimination rénale<br/>Ne passe pas dans le LCR</p> | <p>TRT des diverticulites et péritonites</p>                  | <p>Pénétration dans le LCR et bonne activité<br/>Bonne activité sur beaucoup de germe et même le pseudomonas</p> |
|  | <p>Céfalexine<br/>Céfazoline<br/>céfalotine</p>   | <p>Céfoxitime<br/>Céfaclor<br/>Céfamandole<br/>céfonicide</p> | <p>Céfotaxime<br/>Ceftriaxone<br/>Céfopérazone<br/>Céfotétan<br/>moxalactam</p>                                  |

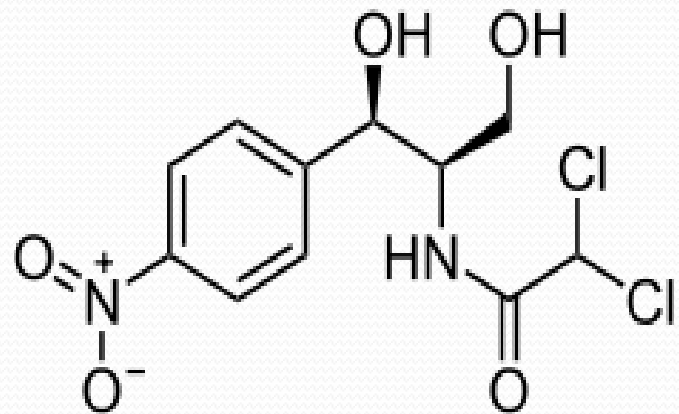
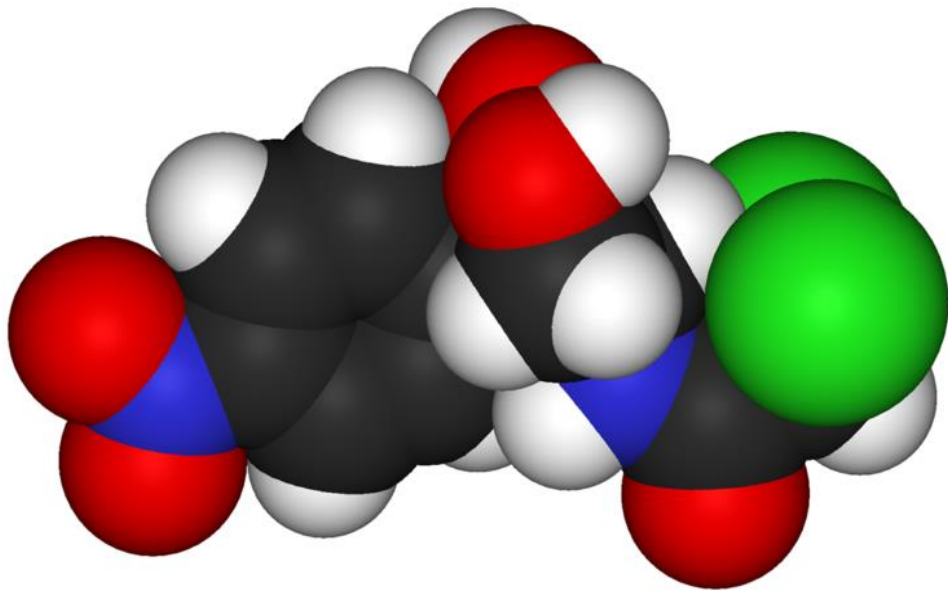


**MERCI**

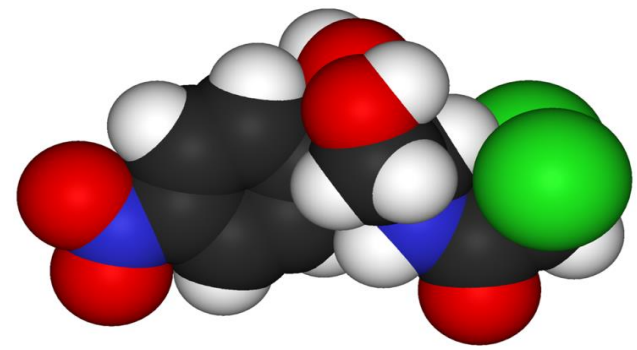
# Chloramphénicol



- 1947: Isolé de streptomyces vénézuelae
- 1949: synthèse.

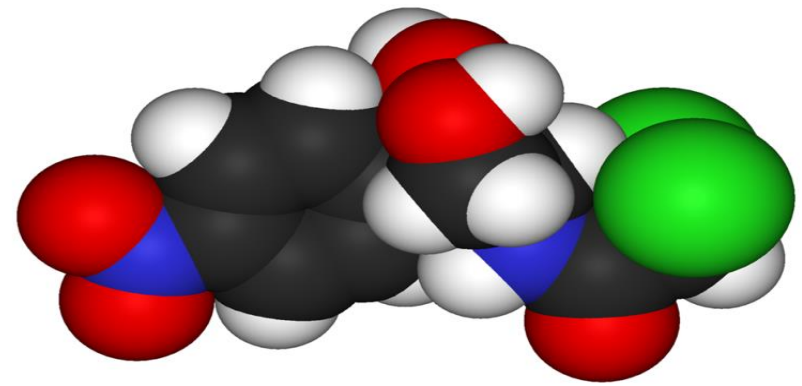






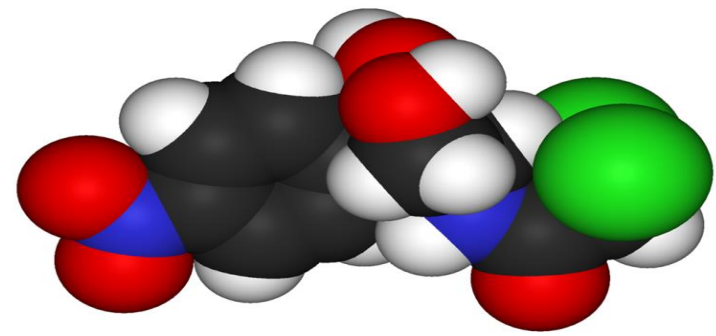
- **Liaison à la sous unité 50s** du ribosome bactérien
- Inhibe la synthèse protéique par: **Interférence dans l'incorporation des AA aux nouveaux peptides** formés par blocage de la peptidyltransférase
- Inhibe aussi la synthèse protéique des mitochondries dans les cellules hématopoiétiques de la moelle osseuse.
- Bactériostatique pour beaucoup de bactéries et rickettsies.
- Bactéricide: *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* et autres bacteroides.
- Les Salmonelles y sont sensibles (mais quelques résistances de type plasmide).

# Résistance



- Mutants: peu perméables à l'ATB.
- Résistance lente à s'installer.
- Pas de résistance croisée avec d'autres ATB.
- Les plasmides RTF (Resistance Transfer Factors) peuvent transmettre par conjugaison à plusieurs ATB à la fois (chloramphénicol, tetracycline, streptomycine etc.).
- La résistance transmise par plasmide: le chloramphénicol acétyl transférase qui inactive le chloramphénicol.

# Pharmacocinétique



- **Voie orale:** absorption rapide et complète.
- **Palmitate de chloramphénicol:** voie orale.
- **Succinate de chloramphénicol:** voie parentérale.
- **Distribution :** Tous les liquides de l'organisme, en particulier le **LCR et SNC**.
- **Concentration tissu cérébral=concentration du sérum**
- **Métabolisme:** conjugaison à l'acide glucuronique  
ou réduction en arylamines.
- **Elimination :** voie urinaire principalement, filtration glomérulaire, sécrétion tissulaire.
- Ajuster la posologie en cas d'IR ou d'IH

# Usage thérapeutique

- Large spectre d'action
- Infection grave à *hémophilus influenzae* (méningite à *H. influenzae*).
- Typhoïde.
- Conjonctivites bactériennes: en goutte ophtalmo
- Pas d'utilisation par voie parentérale : toxicité

# Précautions

Pas d'usage prolongé

Réduire posologie si IH ou IR.

FNS.

Interfère avec le développement des défenses immunitaires du sujet.

Cause le « syndrome gris » du nouveau-né.

**Contre indication:** grossesse, allaitement

# Effets indésirables.

Troubles hématologiques

Syndrome gris du nouveau-né

Interaction avec d'autres médicaments: le chloramphénicol est un inhibiteur enzymatique



# Tetracycline

- La chlortetracycline a été isolée du streptomyces auréofaciens.
- Introduite en 1948
- L'oxytetracycline provient du streptomyces risomus.
- Introduite en 1950

# Activité antibactérienne

- Large spectre
- Bactériostatiques bactéries G+ et G-, rickettsie, chlamydia, mycoplasme etc.
- Pénétration dans la bactérie (diffusion passive et transport actif).
- Liaison à la sous unité 30s du ribosome, inhibition de la synthèse protéique de la bactérie.

# Résistance

- Transmission par plasmide par transduction et conjugaison.
- Résistances croisées avec d'autres ATB: sulfamides, aminoglycosides, chloramphénicol).
- Les plasmides transmettent des résistances à plusieurs ATB et pas seulement aux tétracyclines.

# Pharmacocinétique

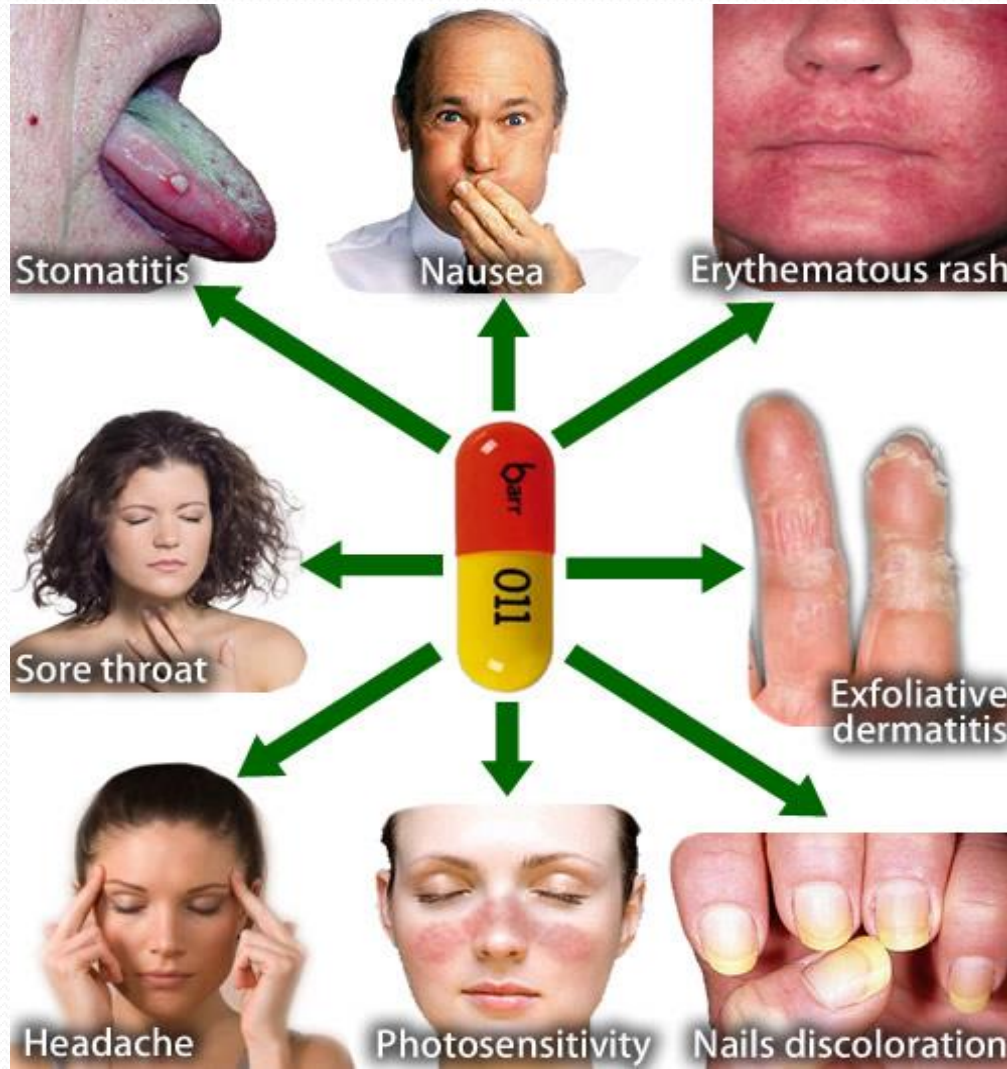
- Absorption digestive irrégulière. Elle s'opère dans la première partie du tube digestif.
- Meilleure en l'absence de nourriture.
- Phénomène de chélation par l'existence de Ca, Mg, Fe, Al et tout ce qui peut rendre le Ph intestinal alcalin.
- Distribution: tous les liquides corporels, sauf le LCR.
- Traverse la barrière foeto-placentaire et arrive au sang foetal, excrété dans le lait maternel.
- Excrétion de 10 à 50 % par voie rénale, 10 à 40 % voie fécale.

# Usage thérapeutique

- Doxycycline:
- Rechute de bronchite chronique, brucellose, infection chlamydia, mycoplasme, rickettsioses.
- Précaution: ne pas prescrire chez la femme enceinte et qui allaite et les enfants de moins de 10 ans

- Oxytetracycline: idem que doxycycline
- Tetracycline: idem
- Les préparations IV contiennent du Mg, risque de blocage neuro-musculaire si injection IV rapide. Être prudent:
  - chez les digitalisés
  - Troubles de la conduction auriculo-ventriculaire
  - myasthénie

# Effets indésirables des tetracyclines





# Effets indésirables

- Effets digestifs: nausée, vomissement, candidose de tout le TD.
- Osseux : déformation, fragilisation dentaire.
- Hépatiques: nécrose hépatique à 4 gr/j par voie IV.
- Rénaux: acidose tubulaire, syndrome de fanconi avec les tetracyclines périmés.
- Photosensibilisation.

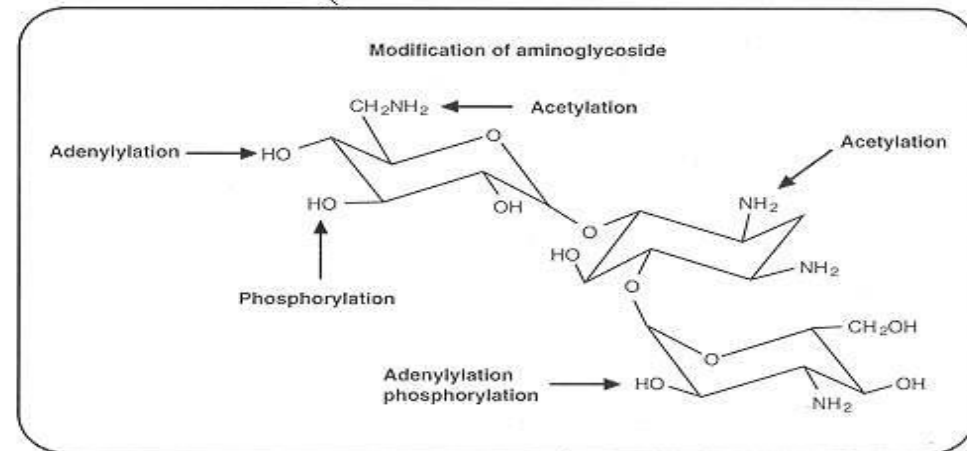
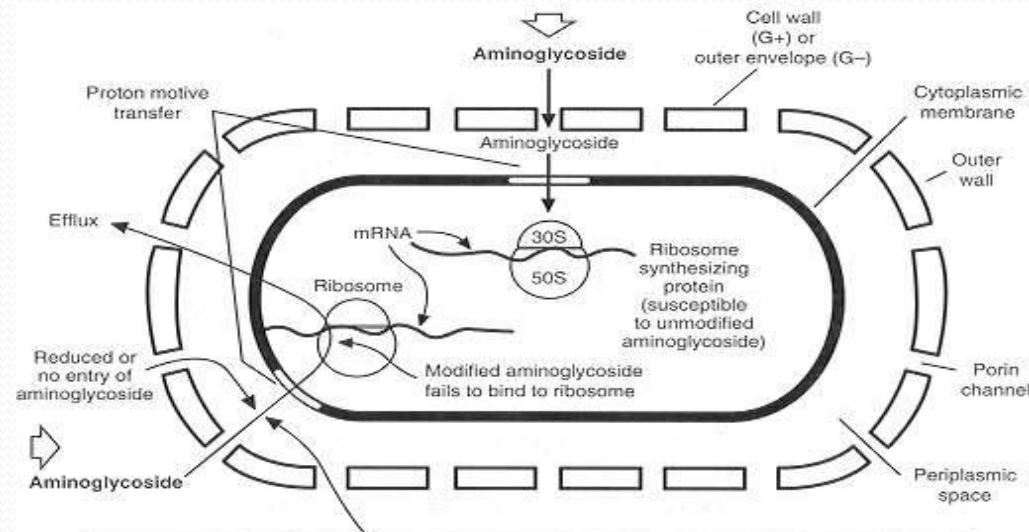
# Aminoglucoosides polymixines

# Aminoglycosides

- Streptomycine
  - Néomycine
  - Gentamycine
  - Kanamycine
  - Tobramycine
  - Sisomycine
- 
- Substances hydrosolubles, plus actifs en milieu alcalin qu'à Ph acide

# Activité antibactérienne

- Bactéricides
  - Inhibition irréversible de la synthèse protéique: Pénétration dans la bactérie, fixation aux sous unité 30S du ribosome
- Inhib synth proth par 3 voies:
- 1- interference avec la formation Peptidique.
  - 2- trouble du décodage de l'ARNm
  - 3- rupture des polysomes en monosomes non fonctionnels



Le passage de l'aminoside de la membrane cytopl de la bactérie jusqu'au ribosome nécessite une dépense d'énergie et en présence d'O<sub>2</sub>

# Résistance

- **Trouble de la perméabilité** de la paroi bactérienne
- **Altération ou destruction** du récepteur 30S du **ribosome** bactérien suite à une mutation chromosomique.
- **Production enzymatique** (c'est la plus fréquente).  
Une résistance à médiation plasmidique
- Accessoirement pas de transport actif à travers la paroi en l'absence d'O<sub>2</sub> (germes anaérobies).

# pharmacocinétique

- Voie digestive: Difficilement absorbés.
- Administration parentérale.
- Injection IM: pic Pl en 30-90 mn
- Haut degré de polarité: pas de pénétration dans le SNC et le globe oculaire.
- $T_{1/2}$ : 2 à 3 h.
- Excrétion rénale
- CI en cas d'IR
- Dosage pl nécessaire en cas d'utilisation de doses élevées.

# Effets indésirables

Effets ototoxiques: baisse de l'acuité auditive (troubles cochléaires); troubles vestibulaires (vertige, perte de l'équilibre)

Effets néphrotoxiques.

Effets neurotoxiques: blocage de la plaque neuromusculaire (CI en cas de myasthénie).

## Usage thérapeutique (effets synergiques avec les céphalosporines)

| ATB         | Gentamycine   | amikacine   | Streptomycine   | néomycine  | kanamycine                        |
|-------------|---|---|-----------------|--|-----------------------------------|
|             | Bactéricide<br>Actif contre entérobactéries G-  | Mêmes effets thérapeutiques et toxiques                         | TRT tuberculose | Toxique par voie parentérale.<br>Administration exclusivement voie orale                 | Infection G-résistante à la genta |
| indications | Septicémies G-<br>Abscesses ou pleurésies<br>Endocardite à staph en association avec la pénicilline.<br>Infections. Voies biliaires | ATB de réserve si résistance à la gentamicine ou la tobramycine |                 | Prophylaxie chirurgie colorectale<br>Conjonctivite bactérienne en goutte ophtalmologique |                                   |
| Précautions | Surveiller auditions; reins   |   |                 |  |                                   |
| EI          | Oto-, néphrotoxique, blocage neuro-musculaire   |   |                 |  |                                   |



# Polymyxines

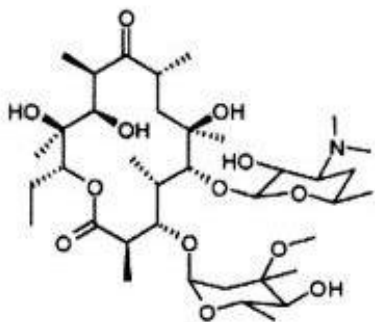
Polypeptides actifs contre les G (-)

Abandonnées : néphrotoxiques

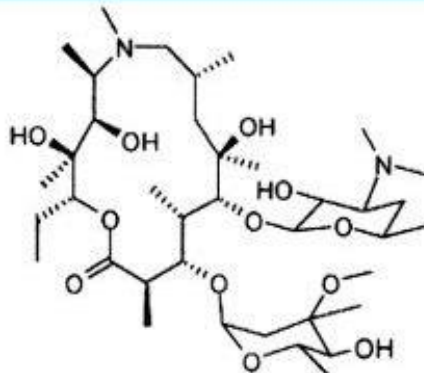
Utilisation locales: solution ou pommade en association (polymyxine B+bacitracine ou néomycine en dermato).

EI : rénaux (hématurie, protéinuries).

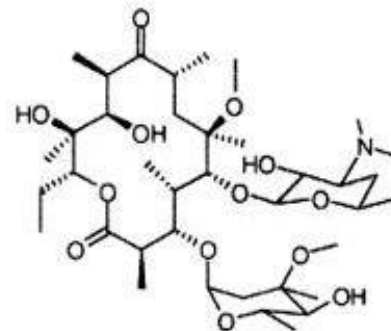
# MACROLIDES



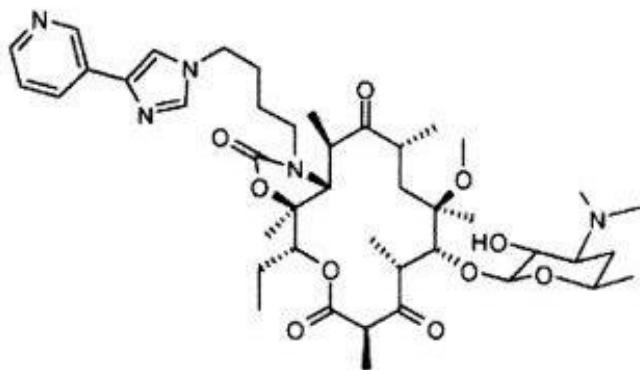
erythromycin



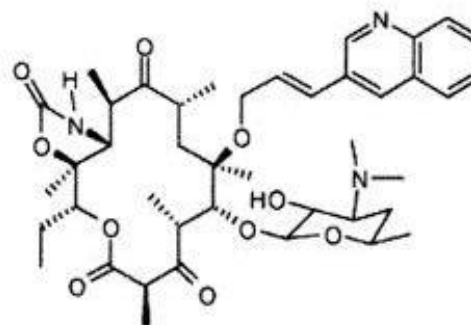
azithromycin



clarithromycin



telithromycin



cethromycin

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

- **14 atomes** : érythromycine, oléandomycine, troléandomycine, roxithromycine, dirithromycine (précurseur du composé actif, l'érythromycyclamine), clarithromycine (ou 6-méthoxy-érythromycine)

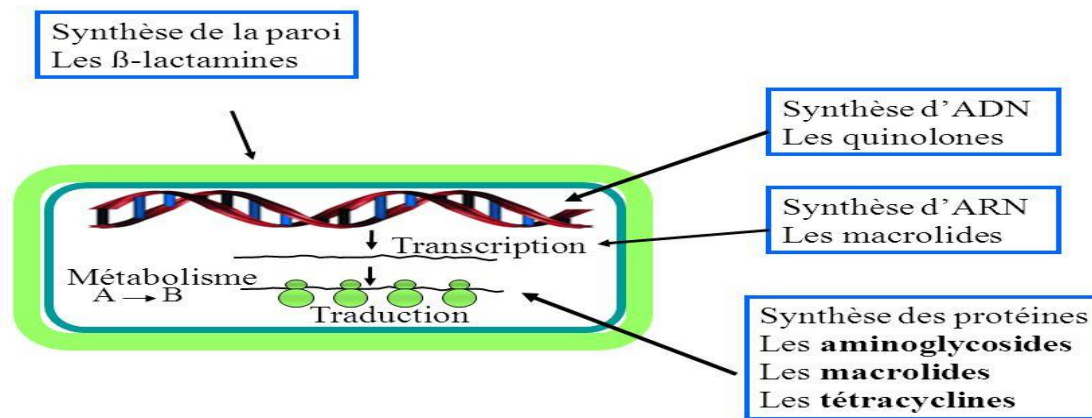
- **15 atomes** : azithromycine

- **16 atomes** : spiramycine, carbomycine, miocamycine.

# Activité antibactérienne

- Les macrolides se fixent à la sous-unité 50 S des ribosomes bactériens, au niveau du site P. Ils empêchent ainsi le transfert du complexe peptidyl-ARNtr depuis le site P vers le site A, ce qui entraîne une inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique.

## *Cibles des Antibactériens*



# Indications

- Infections respiratoires chez l'enfant.
  - Legionelloses
  - Entérites à campilobactéries
- 
- Activité ressemblant celle de la pénicilline en cas d'allergie

# Erythromycine


- Infection à streptocoques et pneumocoques en cas d'allergie à la penicilline.
- Infection à mycoplasmes.
- Chlamydia.
- Legionella.
- EI: hépatite cholestatique, colite pseudomembraneuse (trt long cours)

# Spiramycine

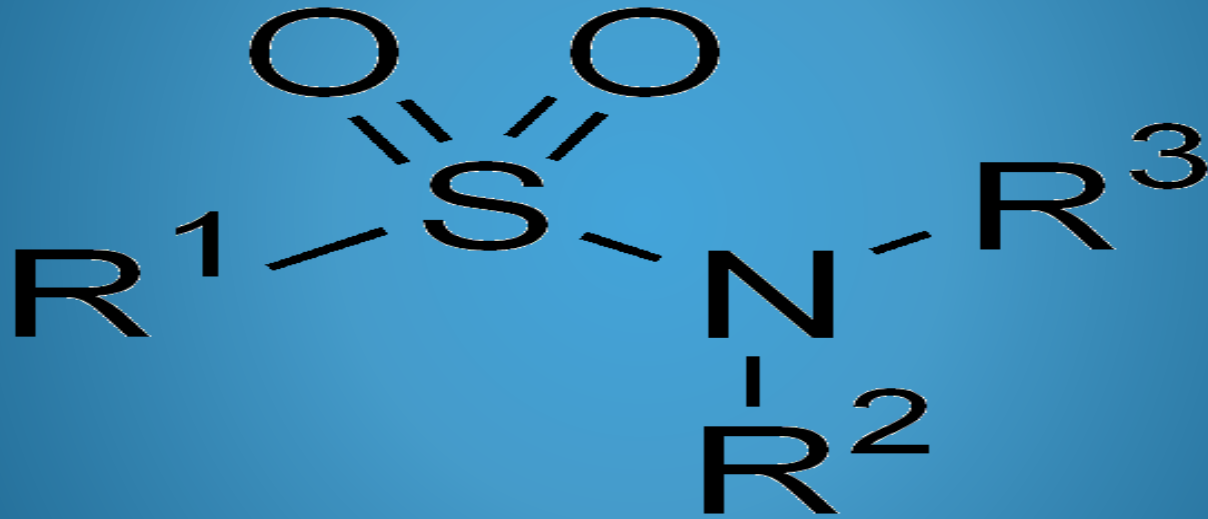
- **toxoplasmoses en cas de grossesses.**
- angines,
- bronchites aiguës,
- bronchites chroniques surinfectées,
- Érysipèles, impétigos,
- infections génitales non gonococcique,
- méningites à méningocoques,
- pneumopathies,
- rhumatismes articulaires aigus,
- sinusites,
  
- En association avec le [métronidazole](#), la spiramycine est utilisée dans la prise en charge d'infections odontostomatologiques.





- 
- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, inconfort abdominal.
  - Risque d'ergotisme avec les dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle.

# SULFAMIDES



# Action antibactérienne

- Action sur l'acide folique:
  - Inhibition de la dihydrofolate réductase, enzyme nécessaire à la synthèse de l'acide tétrahydrofolique à partir de l'acide dihydrofolique.

# Indications

- Les **sulfamides antibactériens**, ont une action sur les **bactéries** particulièrement :
- **Pneumocoques.**
- **Streptocoques.**
- **Staphylocoques.**
- **Gonocoque.**
- **Méningocoque.** En réalité il est apparu des résistances bactériennes

- de plus en plus fréquentes et des effets indésirables de type :
  - Allergie.
  - Destruction des **cellules sanguines**.
  - Destruction des **cellules de moelle osseuse** entre autres. Les sulfamides ont, de ce fait, été abandonnés. Pour les spécialistes, cette classe d'antibiotiques fait partie des **bactériostatiques** **in vitro et in vivo**. Le mot sulfamide désigne le **paraamino-benzène sulfamide** ainsi que d'autres **corps organosoufrés**. Ils agissent comme **antimétabolites** et empêchent la synthèse de l'**acide folique**.

# Sulfaméthoxazole-triméthoprime (co-trimoxazole)

- Association de 5/6 sulfaméthoxazole et 1/6 triméthoprime.
- Indication:
  - ❖ Bronchite chronique
  - ❖ Dysenteries bacillaires.
  - ❖ Infection urinaire.
  - ❖ Chancre mou.
  - ❖ Prostatite
  - ❖ Thyphoïde.
  - ❖ Pneumonies à pneumocystis carinii (SIDA)

## • **Contre-indications**

- Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- allergie aux antibiotiques de la famille des sulfamides,
- déficit en G6PD,
- maladie grave du foie,
- prématuré et nouveau-né,
- en association avec un médicament contenant du méthotrexate,
- **allaitement.**

# Effets indésirables

- troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales...),
- des troubles cutanés (éruptions cutanées avec démangeaisons).
- **EI plus spécifiques :**
- **Manifestations allergiques :** urticaire , brusque gonflement du visage et du cou,
- gêne respiratoire, malaise. Ces réactions surviennent le plus souvent après les premières prises.
- **manifestations cutanées :** manifestations cutanées sévères à type de cloques ou de brûlures sur le Corps.
- **Troubles hépatiques :** hépatite.
- **Manifestations hématologiques :** thrombopénie, leucopénie, anémie mégaloblastique , pouvant se traduire par des saignements de nez ou des gencives, une pâleur ou une fatigue intense.



# Sulfafurazole

- Indications : Infections urinaires.
- Même précautions et effets indésirables

# ANTITUBERCULEUX

# Historique

- Depuis l'antiquité, la tuberculose est présente dans le bassin méditerranéen : en témoignent les séquelles de tuberculose du rachis sur une momie égyptienne de la XXIème dynastie, ainsi que les traces d'établissement "sanatoriaux" pour phtisiques en Egypte 1000 ans avant l'ère chrétienne.

Du 8ème au 19ème siècle, les migrations humaines entre les pays du Maghreb et ceux du moyen orient, l'arrivée au Maghreb des réfugiés de l'Andalousie ont favorisé en Algérie à la fois l'entretien de la maladie et la diffusion des connaissances empiriques de l'époque.

- Parmi les anonymes, certains sont célèbres, ainsi :
- Mohamed BELOUIZDAD,  
mort en sanatorium en 1952



- L'écrivain Albert CAMUS



- Le président Mohamed BOUDIAF traité et opéré pour tuberculose en 1950



Les médicaments essentiels utilisés en Algérie sont au nombre de cinq :

L'isoniazide (H)

La rifampicine (R)

La streptomycine (S)

Le pyrazinamide (Z)

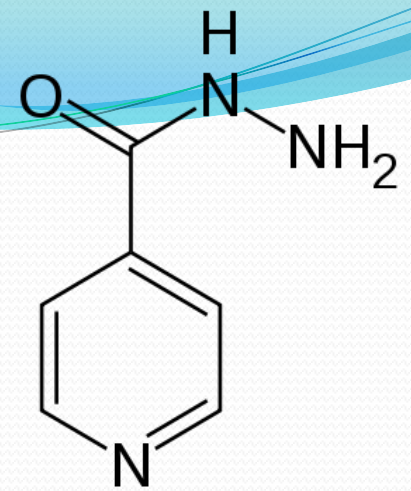
L'éthambutol (E)

# IZONIAZIDE (INH)

- **Activité bactéricide élective sur le BK**
- **Agit sur les BK intracellulaire.**
- **Inhibe la biosynthèse des acides mycolitiques** qui sont les constituants importants de la paroi cellulaires mycobactérienne.
- Comme les acide mycolitiques ne se retrouvent que dans les mycobactéries, cette action pourrait expliquer le degré élevé de sélectivité de l'activité antimicrobienne de l'isoniazide.

# IZONIAZIDE (INH)

- Absorption digestive: bonne
- Bonne diffusion dans le LCR
- Métabolisme: Acétylation (contrôle génétique).
- Acetylation rapide;  $T_{1/2}$  : 1h  $\frac{1}{2}$
- AL:  $T_{1/2}$ : 3h.
- Pas de répercussion thérapeutique en cas d'administration continue.
- Élimination : urinaire.







- **PRÉCAUTION:**

- IH; IR; épileptie; alcoolisme; allaitement.

- **CONTRE-INDICATIONS**

- - Hypersensibilité connue à l'INH.
- - Insuffisance hépatique majeure, association au niridazole, polynévrite, antécédents psychiatriques.

# Effets indésirables

- Peuvent dépendre en partie de la vitesse d'acétylation et des antécédents du malade. En général, bonne tolérance vu son index thérapeutique élevé.
- **Troubles digestives** : nausées, vomissements, douleurs épigastriques ;
- **Troubles hépatiques** : élévation relativement fréquente des transaminase
- rares hépatites aiguës (avec ou sans ictère), certains pouvant être sévères.
- L'hépatotoxicité est accrue par association avec la rifampicine : par un mécanisme d'induction enzymatique.
  
- **Troubles neurotoxiques** :
- Neuropathies périphériques : Polynévrite avec atteinte sensitive des extrémités
- **Divers**
- Réactions allergiques, syndromes lupiques, arthralgies.

# LA RIFAMPICINE

- **Activité antibactérienne**
- La rifampicine: activité bactéricide.
- Son mécanisme d'action se traduit par l'inhibition de l'activité ARN polymérase qui synthétise l'ARN messenger à partir de son modèle ARN nucléaire.

- **Résorption : Bonne par voie orale.**
- **Pic sanguin en 2 à 4 heures, si elle est absorbée à jeun et à distance des repas, sinon la résorption est retardée.**
- **Diffusion : fixation aux protéines plasmatiques est de 75%.**
- **La diffusion est excellente, mais elle est bonne dans le poumon, suffisante dans le LCR, le**
- **caséum et les cavernes.**
- **sauf dans les organes**
- **riches en lipides (SNC) et dans les épanchements,**

- **Transformation : La rifampicine est un puissant inducteur enzymatique du système microsomal oxydatif**
- hépatique, elle induit son propre métabolisme. Sa demi-vie passe de 6 heures le premier jour d'administration à 3-4 heures au septième jour. Elle peut augmenter le catabolisme hépatique de certains médicaments associés et compromettre leur efficacité (quelques cas de grossesse survenant malgré une contraception oestroprogestative bien suivie lors de l'administration de rifampicine).
- **Élimination : La rifampicine subit une élimination biliaire et un cycle entérohépatique,**

# Elimination

- 
- par les fèces,
- l'urine (20%),
- la salive,
- Les larmes,
- TOUS COLORÉS EN ROUGE ORANGÉ

# Contre-indications



- - **Porphyries:** présence, dans l'organisme, de quantités
- massives de **porphyrines**, molécules précurseurs de l'**hème** (partie non-protéique de l'**hémoglobine**). Elle est provoquée par un trouble du **métabolisme** des dérivés pyrroliques).douleurs abd et troubles neuro psychiques graves.
- **Grossesse (1er trimestre)**
- **Obstruction des voies biliaires**
- **Insuffisance hépatique sévères**

# Effets indésirables

- Bonne tolérance mais quelques incidents digestifs (nausées, vomissements...)
- **Accidents hépatiques: Pendant le premier mois de traitement, simple modification biologique (augmentation des transaminases) ou ictère important (les signes digestifs donnent l'alarme).**
- **Manifestations immuno-allergiques cutanées, les leucopénies et thrombopénies, les céphalées ou vertiges, possibilité de maladie allergique avec malaises, frissons, myalgies, néphrite aiguë et**
- présence d'anticorps sériques antirifampicine.
- tératogènes (chez l'animal).



# STREPTOMYCINE

- **Activité antibactérienne**
- Premier antibiotique antituberculeux (1947), la streptomycine fait partie du groupe des aminosides. Elle présente
- des propriétés pharmacologiques analogues aux autres aminosides.
- **Effets indésirables**
- - Atteinte cochléo- vestibulaire et rénale en particulier

# PYRAZINAMIDE (Z)

- **1- Activité antibactérienne**
- Le pyrazinamide possède une action bactéricide sur les BK intracellulaire à croissance lente en milieu acide.
- **2- Pharmacocinétique**
- Administré en per os, il est **bien résorbé, non lié** aux protéines plasmatiques, il **diffuse bien dans tous les tissus**, est en grande partie transformé en un métabolite actif (acide pyrazinoïque) qui est éliminé presque exclusivement par le rein.
- La demi-vie du pyrazinamide est d'environ 9 heures.



## **CONTRE-INDICATIONS**

- Insuffisance hépatique et/ou rénale,
- Grossesse,
- Porphyrisme.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

- Nausées, vomissement, anorexie.
- Hépatite dose dépendante, Hépatite fulminantes en cas d'associations avec d'autres médicaments hépatotoxiques.
- Elévation de l'uricémie avec arthralgie et risque de crise de goutte
- Allergie avec fièvre, rash cutanés, anémie.
- Photosensibilisation,

# ETHAMBUTOL

- **Activité antibactérienne**

- Activité bactériostatique,

- **Pharmacocinétique**

- La résorption digestive est importante 80% et rapide, le pic des concentrations sanguines se situant entre 2 et
- 4h.
- Bonne diffusion : les taux tissulaires pulmonaires peuvent atteindre 5 à 9 fois les concentrations sériques.
- Au niveau du LCR les concentrations atteignent la moitié de la concentration sérique.
- Diffuse dans le placenta mais non dans le lait maternel.
- T<sub>1/2</sub>: 6 à 8 heures, elle est plus longue chez l'insuffisant rénal.
- L'élimination s'effectue essentiellement par une voie urinaire sous forme active (80%) et par les fèces (20%).

- **Contre-indications**

- Névrite optique
- Insuffisance rénale grave

- **Effets indésirables :**

- Troubles oculaires variés : névrite optique, baisse de l'acuité visuelle, dyschromatopsie
- Nécessité de pratiquer un examen ophtalmologique avant le traitement et de pratiquer des contrôle pendant.
- Exceptionnellement : troubles digestifs divers, anorexie, rash cutanées, allergies, hyperuricémie, leucopénie.



# Cycloserine

- La **cyclosérine** est utilisée comme traitement de 2<sup>e</sup> ligne de la tuberculose (utilisé après l'échec de traitements de première ligne).
- Bien qu'elle soit en principe active contre d'autres bactéries, la cyclosérine n'est pas utilisée dans le traitement d'autres infections que la tuberculose.

# ACTIVITÉ ANTIBACTERIENNE

- Agit en inhibant l'incorporation de la D-Alanine dans le mycopeptide des parois cellulaires bactériennes.

# Precautions d'emploi

- Dermatite allergique
- Troubles neurologiques (réduire la poso).
- Adapter en cas de troubles rénaux.
- Attention aux troubles hémato, hépatiques (faire des tests périodiques)
- Éviter en cas de grossesse.



# Contre indications

- Épilepsie
- Dépression
- État anxieux.
- Alcoolisme.
- Porphyrurie.

# Effets indésirables

- Neurologiques: céphalées, somnolence, convulsion, psychoses, dépression).
- Anémie mégaloblastique.
- Troubles de la fonction hépatique

# Les régimes standardisés de première ligne

- sont au nombre de deux
  - Ils s'appliquent à la grande majorité des malades, en première intention.
1. Le régime **2 EHRZ / 4 HR** : ce régime de première ligne utilisé en Algérie depuis 2002.
  2. Le régime **2 HRZ / 4 HR** : Ce régime ne diffère du premier que par l'absence d'éthambutol durant la phase intensive des deux premiers mois. L'efficacité de ce régime a été démontrée par son utilisation régulière depuis 30 ans en Algérie

# Le régime standardisé de deuxième ligne

- Le régime : 2SHRZE/1HRZE/5HRE
- Régime de 8 mois qui associe :
  - STREPTOMYCINE (S),
  - ISONIAZIDE (H),
  - RIFAMPICINE (R),
  - PYRAZINAMIDE (Z)
  - ÉTHAMBUTOL (E),

# Traitement de 3<sup>ème</sup> ligne

- **Une phase initiale:** 4 mois (jusqu'à la négativation bactériologique obtenue pendant 2 mois consécutifs), comportant cinq médicaments de réserve, dont 4 jamais utilisés: **éthionamide, ofloxacine, kanamycine, cyclosérine, associés au pyrazinamide.**
- Le **pyrazinamide**, médicaments essentiels, est utilisé dans ce régime en raison de la persistance habituelle de son activité, et de son action synergique avec la kanamycine.
- La **Kanamycine doit être arrêtée à la fin du 3<sup>ème</sup> mois** en raison de sa toxicité cumulative avec la streptomycine reçue précédemment

- **Une phase d'entretien : 18 à 20 mois**
- 3 médicaments les mieux tolérés, habituellement :
  - éthionamide,
  - ofloxacine,
  - pyrazinamide.