

# Antibiotiques

## Plan :

### 1- Mode d'action

### 2- Classification

#### 2-1- les Bêta-lactamines

##### *2-1-1-Pénicillines*

##### *2-1-1-a-Cinétique*

##### *2-1-1-b-Indications*

##### *2-1-1-c-Pénicillines en odontologie*

##### *2-1-2-Les céphalosporines*

##### *2-1-3-Autres bêta-lactamines*

#### 2-2-Tétracyclines

##### *2-2-1-Pharmacocinétique*

##### *2-2-2-Indications*

##### *2-2-3-Incidents*

##### *2-2-4-Contre-indications*

##### *2-2-5-Interactions*

#### 2-3- Macrolides, Lincosanides, Synergistines

##### *2-3-1- Macrolides*

##### *2-3-2-Lincosanides*

##### *2-3-3- Synergistines*

##### *2-3-4- Incidents*

##### *2-3-5- Contre-indications*

##### *2-3-6- Interactions*

##### *2-3-7-Spiramycine-métronidazole (Rodogyl\*) et infections buccodentaires*

##### *2-3-7-a- Pharmacocinétique*

#### 2-4- Autres antibiotiques

### 3-Résistance aux antibiotiques

#### 3-1-Résistances naturelles

#### 3-2-Résistances acquises

##### *3-2-a- Résistances par mutation chromosomique*

##### *3-2-b- Résistances extra chromosomique*

- *Transduction*
- *Transformation*
- *Conjugaison*
-

**4-Toxicité des antibiotiques**

**5-Critères de choix d'un antibiotique**

**6-Causes d'échec d'une antibiothérapie**

Les antibiotiques sont des substances chimiques naturelles, synthétiques ou semi-synthétiques produite par un micro-organisme et qui, à faible concentration, ont le pouvoir d'inhiber la croissance ou de détruire certaines bactéries ou d'autres micro-organismes.

### **1- Mode d'action :**

Les antibiotiques agissent de manière sélective. Ils sont actifs sur les microorganismes pathogènes. Cette action, parfois létale pour le microorganisme, ne perturbe pas les cellules de l'hôte.

Les antibiotiques peuvent agir par :

- ✓ Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
- ✓ Modification de la perméabilité ou de certains mécanismes de transport membranaire
- ✓ Inhibition de la synthèse protéique
- ✓ Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

### **2- Classification :**

Les antibiotiques sont regroupés en plusieurs familles.

#### **2-1- les Bêta-lactamines :**

***-Ont en commun une structure chimique comportant un cycle " bêta -lactame "***

-Se divisent en :

#### **2-1-1-Pénicillines :**

Les pénicillines sont des antibiotiques bactéricides qui agissent au niveau de la synthèse de la paroi bactérienne. L'ensemble des pénicillines est regroupé en 3 catégories.

- pénicilline G.
- pénicilline du groupe M

**Exp :** oxacilline (bristopen\*), cloxacilline (cloxypen\*, orbénine\*), dicloxacilline (diclocil\*)

**Les pénicillines naturelles présentent peu d'intérêt pour le chirurgien dentiste (utilisation parentérale)**

- pénicilline du groupe A : pénicillines orales à large spectre, sensibles à la pénicillinase du staphylocoque et aux  $\beta$ -lactamases de certains bacilles Gram<sup>-</sup>. On distingue :
  - ✓ carboxypénicilline **Exp:** carboxypénicilline (pyopen\*), ticarcilline (ticarpen\*)
  - ✓ aminopénicilline , **Exp :** ampicilline (tatopen\*, negmapen \*), bacampicilline (penglobe\*), amoxicilline ( clamoxyl\* )

#### **2-1-1-a-Cinétique :**

**Résorption :** la pénicilline G est utilisable par voie parentérale uniquement en raison de sa fragilité et de sa destruction par le suc gastrique. Les pénicillines V, l'ampicilline et l'amoxicilline sont par contre administrées par voie orale. Leur résorption est de 60%, 40 % et 80 % respectivement.

**Diffusion :** Les pénicillines se lient aux protéines plasmatiques avec des pourcentages qui varient en fonction de la molécule (méthicilline 35%, aminopénicilline 20%). Ils ont des demi-vies courtes (1/2 à 2 H) pour Péni G et V, méthicilline, ampicilline.

L'amoxicilline ne subit aucune biotransformation. Elle est éliminée sous sa forme originelle. Ces ATB sont principalement excrétés par les reins après transformation (partielle ou totale) par le foie.

#### **2-1-1-b-Indications :**

L'amoxicilline est utilisée pour les complications postopératoires ou pour la prévention d'endocardite infectieuse. L'association amoxicilline acide clavulanique est particulièrement intéressante dans le traitement des germes producteurs de  $\beta$ -lactamase et les germes anaérobies.

#### **2-1-1-c-Pénicillines en odontologie :**

Les pénicillines sont des antibiotiques bactéricides. Seules les aminopénicillines sont utilisées en chirurgie dentaire (ampicilline, amoxicilline). Ces molécules sont plus stables en

milieu acide, ce qui permet leur administration par voie orale. De plus, leur spectre d'action s'étend aux bacilles Gram positif et Gram négatif. Elles sont divisées en : ampicilline, esters d'ampicilline, amoxicilline et l'association amoxicilline acide clavulanique.

### **2-1-2-Les céphalosporines :**

Elles sont classées en génération en fonction de leur CMI de plus en plus basse et de leur résistance croissante aux B-lactamases. Ces molécules n'ont pas d'applications odontologiques.

- **Première génération :** Ce sont les plus anciennes. **Exp :** céfazoline (céfacidal\*)
- **Deuxième génération :** Elles ont une **résistance** accrue aux bêta-lactamases, **Exp:** céfamandole (kéfandol\* )
- **Troisième génération :** Elles sont définies par une meilleure résistance aux B- lactamases et doivent être réservées aux infections nosocomiales hospitalières à germes multi-résistants **Exp:** injectables céfotaxime ( claforan\* ), ceftazidime ( fortum\*)  
Orales : cefpodoxime ( céfodox\*, orélox \* ), céfixime ( oroken \* ).

### **2-1-3-Autres bêta-lactamines :**

Ce sont des antibiotiques plus récents qui se caractérisent par un spectre spécifique, de très faibles CMI et une bonne distribution cellulaire. Elles sont réservées à l'usage hospitalier.

- 1- carbapèmèmes **Exp :** imipénem ( tiènam \* ).
- 2- Monobactames **Exp :** azotrèonam ( azactam\* ).
- 3- Sulbactam ( bétamaze\* ).

### **2-2-Tétracyclines :**

Les tétracyclines se caractérisent par la présence dans leur structure de 4 cycles juxtaposées. Ils constituent une famille très homogènes et se caractérisent par une activité bactériostatique à spectre très large et par une excellente fixation tissulaire **Exp :** tétracycline (tétracycline\*), oxytétracycline (terramycine\*).

#### **2-2-1-Pharmacocinétique :**

- la voie orale est la voie principale d'administration
- La résorption est ralentie par la formation de complexe avec de nombreuses molécules **Exp :** Al, Fe, Mg, Ca ...Ces antibiotiques doivent être proscrit si l'apport calcique alimentaire est maintenu
- Le pic plasmatique est obtenu en 2 à 4 H
- bonne diffusion tissulaire
- Leur excrétion est mixte (rénale et biliaire)

***Remarque :*** La fixation dentaire peut provoquer une hypoplasie de l'email si la calcification dentaire n'est pas terminée.

#### **2-2-2-Indications :**

Les tétracyclines sont utilisées dans le traitement des infections de la cavité buccale, notamment dans leur localisation osseuse. Elles sont utilisées en seconde intention dans la prévention du risque infectieux en cas d'intervention chirurgicale buccodentaire chez le diabétique et le cardiaque valvulaire, l'allergie aux pénicillines et d'autres traitements.

#### **2-2-3-Incidents :**

- Manifestations allergiques
- Troubles digestifs mineurs
- Hypoplasie de l'émail
- Des troubles hépatiques
- Photosensibilisation observée aux fortes posologies
- Troubles hématologiques (thrombopénie, anémies aplasique ou hémolytique....)
- Troubles neurologiques (hypertension intracrânienne chez le nouveau-né, convulsions.....)

### **2-2-4-Contre-indications :**

- Allergie aux tétracyclines
- Pendant la grossesse et durant l'allaitement
- Enfant de moins de 8 ans
- En cas d'exposition au soleil ou aux UV
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère
- Administration d'antiacides, sels de calcium ou apport de calcium par les produits laitiers

### **2-2-5-Interactions :**

Eviter toute association avec :

- anticoagulants antivitamine K
- tout médicament ou aliment contenant des cations Exp :  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ , .....

### **2-3- Macrolides, Lincosanides, Synergistines :**

#### **2-3-1- Macrolides :**

Ce sont des antibiotiques de première intention. Ils constituent une alternative de choix aux pénicillines lorsqu'il existe une allergie à celle-ci. Ils permettent de traiter la plupart des infections courantes : infections broncho-pulmonaires banales, infections ORL, somatologiques et cutanées....**Exp** : érythromycine, Spiramycine (rovamycine\*), Josamycine (josacine\*), Azithromycine (zithromax\*).

#### **a- Pharmacocinétique :**

- Bonne résorption digestive
- Très bonne diffusion tissulaire, les taux tissulaires étant supérieures aux taux sanguins. Cependant le passage hémato-encéphalique est nul
- Le passage foetoplacentaire n'a pas de conséquences néfastes pour le fœtus
- Elimination sous forme active par la bile, mais également par d'autres sécrétions

#### **2-3-2-Lincosanides :**

lincomycine ( lincocine \* ), clindamycine ( dalacine \* ).

#### **2-3-3- Synergistines :**

Deux antibiotiques de cette famille sont commercialisés : la pristinamycine ( pyostacine \* ) et la virginamycine ( staphylomycine \* ).

#### **2-3-4- Incidents :**

Les incidents en rapport avec les MLS sont souvent bénins : apparitions de nausées, diarrhées, vomissements et gastralgies. Des réactions plus sévères (hépatite cholestatique, ototoxicité) peuvent survenir. Les manifestations allergiques sont exceptionnelles.

#### **2-3-5- Contre-indications :** en cas de :

- Allergies connues aux MLS.
- Insuffisance hépatique.

#### **2-3-6- Interactions :**

éviter les associations avec :

- dérivés de l'ergot de seigle : risque d'ischémie des extrémités ou du myocarde....
- carbamazépine: risque d'apparition de symptômes neuromusculaires, troubles de conscience, tachycardie....
- anticoagulants antivitamine K. : risque d'hémorragie.

#### **2-3-7-Spiramycine-métronidazole (Rodogyl\*) et infections buccodentaires :**

Cette association présente beaucoup d'intérêts dans le traitement des infections buccodentaires. Elle associe la spiramycine, bactéricide au niveau buccodentaire et le métronidazole très actif dans le traitement des germes anaérobies responsables des lésions périodontiques et parodontales.

### **2-3-7-a- Pharmacocinétique :**

- Bonne résorption.
- Bonne diffusion cellulaire (faible liaison aux protéines plasmatiques et un Vd élevé).
- Elimination : biliaire après formation de métabolites pour la spiramycine (son élimination urinaire ne dépasse pas 10%) et urinaire pour le métronidazole ( 15% S/F intacte et 70% S/F de métabolites).

**2-4- Autres antibiotiques :** Il existe beaucoup d'autres antibiotiques :

- **Aminosides**
- **Sulfamides**
- **Quinolones**
- **Nitrofuranes**
- **Glycopeptides**
- **Phénicolés:** chloramphénicol et thiamphénicol.

### **3-Résistance aux antibiotiques :**

La résistance est la capacité pour une bactérie de se multiplier, dans des concentrations supérieures à celle qui inhibe la majorité des bactéries appartenant à la même espèce. Cette capacité est liée à un ou plusieurs mécanismes biochimiques. La résistance peut être naturelle ou acquise.

#### **3-1-Résistances naturelles :**

Les différents germes sont spontanément résistants à tel ou tel antibiotique **Exp:** les bacilles Gram- sont résistants à la pénicilline G.

#### **3-2-Résistances acquises :**

Elles se développent à la suite de l'utilisation en thérapeutique des antibiotiques chez certain nombre de souches bactériennes, au sein d'une espèce initialement sensible. Elle modifie donc le spectre initial de l'antibiotique. Cette résistance peut apparaître selon 2 modalités

##### ***3-2-a- Résistances par mutation chromosomique :***

Elle est due à des mutations chromosomiques et peut revêtir plusieurs aspects:

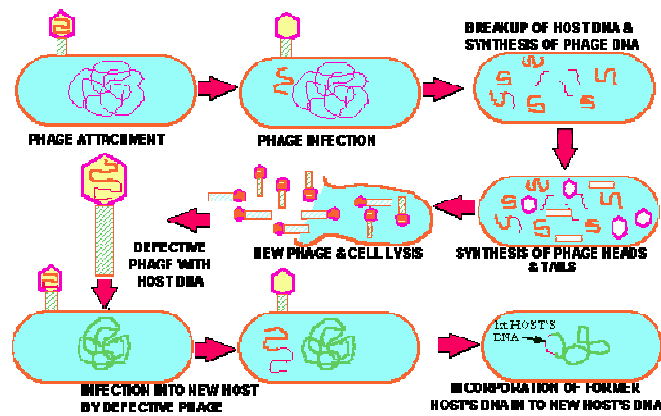
- ✓ À 1 échelon (streptomycine, quinolones, rifamycine): une seule mutation suffit à rendre la souche résistante
- ✓ à plusieurs échelons (B-lactamines, chloramphénicol, tétracyclines...): plusieurs mutants avec des niveaux de résistance différents.

##### ***3-2-b- Résistances extra chromosomique:***

C'est la plus fréquemment rencontrée, elle est liée à l'introduction d'un plasmide de résistance. Les plasmides R peuvent être transmis par plusieurs mécanismes :

###### **○ *Transduction:***

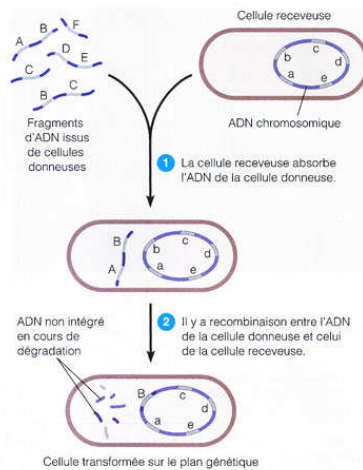
L'ADN est transmis par un bactériophage c'est le cas des plasmides porteurs de B-lactamase. C'est en un transfert de matériel génétique (ADN bactérien), d'une bactérie donneuse à une bactérie receveuse, par l'intermédiaire d'un vecteur viral (bactériophage).



**Figure-1: Transduction**

○ **Transformation :**

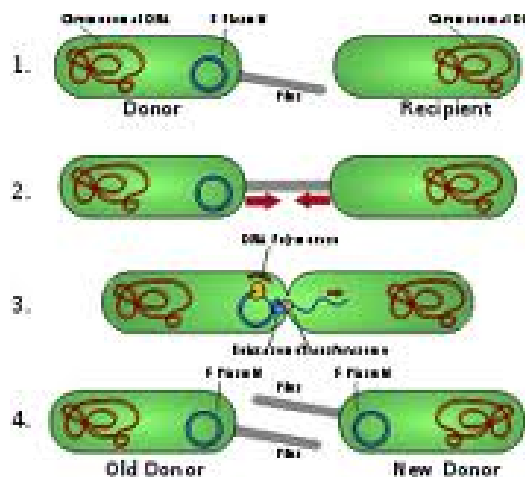
L'ADN passe d'une cellule à l'autre et altère le génotype de la cellule réceptrice. C'est un phénomène naturel et courant chez les bactéries. À la différence du mécanisme de conjugaison bactérienne, où les deux bactéries restent vivantes, celui de transformation bactérienne s'effectue à partir de matériel génétique issu d'une bactérie morte.



**Figure-2: Transformation**

○ **Conjugaison :**

C'est la transmission d'ADN plasmidique ou d'ADN chromosomique d'une bactérie donneuse (porteuse de plasmide) à une bactérie receveuse et, potentiellement, en son intégration dans le génome de celle-ci. Le plasmide passe à travers des tubules protéiques provenant de l'extension des pilis.



**Figure-3: Conjugaison**

#### **4-Toxicité des antibiotiques :**

Les effets les plus souvent rencontrés sont en relation avec la prise orale du médicament, entraînant généralement des désordres d'ordre digestif. A côté de ces atteintes mineures, il peut se produire des accidents plus graves soit par action directe ou indirecte.

- Accidents d'ordre allergique.
- Interactions médicamenteuses

**Exp:** les macrolides peuvent augmenter les taux sériques de certains médicaments (compétition dans certaines chaînes métaboliques).

Certains ATB, potentiellement toxiques, peuvent entraîner des accidents. Ces accidents sont d'autant plus graves pour les doses élevées.

Ils sont de plusieurs types:

- ✓ Atteinte rénale **Exp:** aminoside
- ✓ Atteinte cochléo-vestibulaire **Exp:** aminoside
- ✓ Atteinte hépatique **Exp:** hépatite liée à la prise d'oxacilline (pénicilline)
- ✓ La ceftriaxone (céphalosporine de 3<sup>ème</sup> génération) provoque une élévation transitoire des aminotransférases

**5-Critères de choix d'un antibiotique :** La prescription d'un antibiotique dépend :

- Du site infectieux
- du type de bactérie et sa sensibilité
- Du terrain (particularités individuelles)

Choisir un antibiotique c'est aussi déterminer :

- La durée du traitement
- La posologie
- La dose unitaire
- La voie d'administration
- La prescription en monothérapie ou polythérapie

#### **6-Causes d'échec d'une antibiothérapie :**

Faux échecs d'un traitement :

- Médicament dégradé.
- Mauvais diagnostic.

Il y a aussi des échecs dus au :

**Malade :**

- Sujet immunodéprimé.
- Vomissements et diarrhées (diminution des concentrations dans l'organisme).



**Echec pharmacologique :**

- Traitement insuffisant (la dose, changement de la cinétique)

**Echecs liés aux germes :**

- Mauvaise identification du germe
- Acquisition de résistance