

## 11.1. ANTIBACTERIENS

**Lidvine Boland, Benjamin Dubois, Axel Pourtois, Françoise Van Bambeke**

Les antibiotiques ont une activité exclusivement contre les **bactéries**, raison pour laquelle on aime les appeler : « antibactériens ». Ils n'ont aucune action contre les virus, par exemple.

En effet, les antibiotiques agissent spécifiquement sur des cibles bactériennes (paroi, ribosomes 50S ou 30S, réplication, ...), que l'on ne retrouve pas dans nos cellules humaines ou sont suffisamment différentes de leurs homologues chez l'homme (une bonne astuce pour limiter les effets secondaires !). En agissant sur ces cibles, les antibiotiques peuvent arrêter la prolifération bactérienne (ils ont un effet **bactériostatique**) ou tuer les bactéries (effet **bactéricide**).

Concernant l'activité des antibiotiques, il est important de comprendre la notion de **CMI (concentration minimale inhibitrice)**. C'est en fait la concentration à partir de laquelle on observe un effet antibactérien. En dessous de cette concentration, la croissance bactérienne continue et l'on risque même de voir apparaître des résistances! Il est donc très important de respecter les doses mais également les intervalles d'administration des différents antibiotiques. Pour certains antibiotiques, il sera même nécessaire d'effectuer un **monitoring thérapeutique** pour s'assurer que nous ne sommes ni dans les concentrations sub-inhibitrices (infra-thérapeutiques), ni dans les concentrations toxiques (car certains antibiotiques ont des effets secondaires graves).

Autant les antibiotiques sont indispensables dans le traitement des infections bactériennes sévères (méningite, septicémie, pneumonie, ...), autant il est capital de rappeler qu'ils ne sont **pas nécessaires** dans de nombreuses infections qui évoluent favorablement de façon spontanée en ambulatoire (comme les rhinosinusites, les pharyngites et les bronchites, le plus souvent causées par des virus). La surconsommation d'antibiotiques conduit à une **augmentation des bactéries multi-résistantes**, particulièrement inquiétante à l'heure actuelle. Imaginez que d'ici quelques années il n'existe plus d'antibiotique efficace pour traiter une infection bactérienne plus ou moins bénigne... Heureusement pour le personnel de la santé, il existe des recommandations éditées par des experts (BAPCOC) pour un usage plus rationnel de ces médicaments, ce qui devrait contribuer à conserver leur activité pendant encore de précieuses années !

Dans cet esprit de rationaliser l'usage des antibiotiques, le **laboratoire de microbiologie** a un grand rôle à jouer. Lorsque vous envoyez un prélèvement (frottis de nez, frottis de gorge, frottis de plaie, urine, expectoration, hémocultures, ...) pour suspicion d'infection, les technologues de laboratoire l'ensemencent sur des milieux de croissance propres aux bactéries. On peut alors connaître l'identité de l'agent pathogène et sa sensibilité aux antibiotiques grâce à un **antibiogramme**. Rien de tel pour guider l'antibiothérapie! Malheureusement, cela prend encore 48 h voire plus longtemps (jusqu'à plusieurs semaines pour les mycobactéries)... Il est donc parfois nécessaire de commencer un **traitement** dit « **empirique** » pour le bien du patient avant de changer d'antibiotique et de l'adapter sur base de l'antibiogramme. La communication avec le laboratoire est donc très importante pour un suivi optimal du patient.

L'antibiogramme donne une appréciation de la sensibilité du germe pathogène aux différents antibiotiques. C'est grâce à ce test que l'on peut avoir une idée précise de la **résistance** d'une bactérie et de son mécanisme. En effet, certaines bactéries ont des résistances naturelles (qui sont toujours présentes au sein d'une espèce) mais peuvent en acquérir par mutation spontanée ou via des échanges de matériel génétique (comme les plasmides par exemple). Et ce qui fait la richesse et la complexité du monde bactérien!

N'oublions pas que s'il y a des bactéries pathogènes, il y en a aussi beaucoup d'autres avec lesquelles nous cohabitons et qui sont très importantes pour notre survie!

Avec ces quelques notions de base, rentrons à présent dans le monde des antibiotiques. Voici la liste des antibactériens que nous détaillerons dans ce chapitre :

- Les bêta-lactames : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes et monobactames
- Les macrolides
- Les tétracyclines
- La clindamycine et la lincomycine
- Les quinolones

- Le co-trimoxazole
- Les antibactériens urinaires
- Les antituberculeux
- Les aminoglycosides
- Les glycopeptides
- Des antibiotiques divers.

### 11.1.1. Antibiotiques bêta-lactames

Les premiers antibiotiques à voir le jour étaient d'origine naturelle. C'est le cas de la racine de toute la classe des  $\beta$ -lactames : la pénicilline. Et ce n'est pas une histoire très neuve : en 1928, Monsieur Fleming observe une inhibition de croissance bactérienne de staphylocoques sur une boîte de Pétri contaminée par un champignon (*Penicillium notatum*). Donc c'est un peu par hasard qu'il découvre le premier antibiotique qui sauvera de nombreuses vies à partir de la seconde guerre mondiale.

Les  $\beta$ -lactames sont des antibiotiques très largement prescrits. Ils possèdent un noyau chimique commun (cycle  $\beta$ -lactame) et donc un mécanisme d'action commun. Cette famille d'antibiotiques comprend :

- Les pénicillines
- Les céphalosporines
- Les carbapénèmes
- Les monobactames.

Les  $\beta$ -lactames sont actives sur la **paroi bactérienne**.

- Chaque bactérie possède une cuirasse, cette fameuse paroi bactérienne qui donne sa forme à la bactérie et la protège des agressions de l'environnement. Cette structure rigide la préserve particulièrement bien contre la pression osmotique du milieu ambiant.
- Cette paroi est, en quelque sorte, un mur constitué de briques formant des couches de peptidoglycanes. Ainsi, cette cuirasse de peptidoglycanes peut contenir jusqu'à 100 couches successives chez les bactéries **Gram+**. Chez les **Gram-**, elle est plus mince, mais entourée d'une membrane externe creusée de canalicules, appelées porines, par où se font les échanges avec le milieu extérieur. C'est dire que la paroi des bactéries est fondamentale.

Par ailleurs, on sait que les  $\beta$ -lactames sont de « **fausses briques** » : elles vont piéger les enzymes responsables de la construction du peptidoglycane et ainsi de la paroi bactérienne, ce qui conduira à la mort de la bactérie...

Les  $\beta$ -lactames sont des antibiotiques bactéricides et ont une activité dépendante du temps pendant lequel la concentration est supérieure à la CMI : on les appelle des **antibiotiques temps-dépendants**. L'objectif est donc d'optimiser la **durée d'exposition** à l'antibiotique. *C'est pourquoi, il est important de respecter la dose mais surtout le moment de prise et la fréquence.*

#### 11.1.1.1. Pénicillines

Les pénicillines restent des antibiotiques de premier choix dans de nombreuses infections aussi bien en pratique ambulatoire qu'en milieu hospitalier. Elles sont généralement fort bien supportées.

Cependant, elles peuvent provoquer des manifestations allergiques (« *non IgE-médiées* »), le plus souvent sans gravité. Toutefois il arrive qu'un **choc anaphylactique** (allergie grave faisant intervenir les anticorps IgE, dite *IgE-médiée*) se produise. Dans ce cas, le médecin n'aura d'autre choix que d'arrêter l'antibiotique et changer de classe pour le traitement.

Des troubles digestifs et l'apparition d'une infection à *Candida* peuvent apparaître surtout s'il s'agit de pénicilline à large spectre.

Diverses bactéries (quasi tous les staphylocoques dorés et certaines souches d'*Escherichia coli* notamment) sont devenues résistantes à la pénicilline naturelle (ou benzylpénicilline ou pénicilline G) parce qu'elles sécrètent une enzyme (la bêta-lactamase ou pénicillinase) qui ouvre le cycle bêta-lactame de la pénicilline, inactivant ainsi l'antibiotique.

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

Les pénicillines sont classées en fonction de leur spectre d'action et de leur sensibilité aux bêta-lactamases :

- Les pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases
- Les pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases
- Les aminopénicillines
- Les carboxypénicillines
- Les acyluréidopénicillines.

### 11.1.1.1. Pénicillines à spectre étroit sensibles aux pénicillinases

Ces pénicillines sont actives sur :

- La plupart des streptocoques (à l'exception des entérocoques et de certaines souches de *Streptococcus pneumoniae* – ou pneumocoque – devenues résistantes).
- Les bacilles Gram+ (*Bacillus*, agent de la diphtérie,...).
- Les spirochètes (comme l'agent de la syphilis : le *Treponema pallidum*).

Par contre, elles ne sont peu ou pas actives sur :

- *Haemophilus influenzae* ou *Bacteroides fragilis*.
- La plupart des souches de staphylocoques (> 90 %) : celles-ci sont devenues résistantes par production d'une pénicillinase.
- Les méningocoques et les gonocoques (*Neisseria meningitidis* et *Neisseria gonorrhoeae*) qui deviennent également de plus en plus résistants.

On utilise la **benzylpénicilline ou pénicilline G** : **Penicilline®** (la première pénicilline, découverte par Fleming), injectable par voie *i.m.*, *i.v.* ou en perfusion. Hélas, la demi-vie de la **Penicilline®** est courte (elle n'est même plus détectable dans le sang après 4 h). On emploie dès lors la **benzathine benzylpénicilline** : **Penadur L.A.®** injectable par voie *i.m.* lorsqu'on veut un effet plus prolongé, de trois ou quatre semaines comme dans la syphilis.

Aucune de ces spécialités ne peut être donnée par voie orale puisqu'elles sont détruites par l'acidité de l'estomac.

On a donc fabriqué des pénicillines qui résistent à l'acidité gastrique et qui peuvent être administrées par voie orale : la **pénicilline V** ou **phénoxyméthylpénicilline** (**Peni-Oral®**). Néanmoins, leur absorption intestinale est incomplète. On les administre principalement dans les infections d'intensité modérée, notamment celles des voies respiratoires supérieures (premier choix dans le traitement des pharyngites à streptocoque  $\beta$ -hémolytique du groupe A, *Streptococcus pyogenes*).

### 11.1.1.2. Pénicillines à spectre étroit résistantes aux pénicillinases

Ces pénicillines : oxacilline (retirée du marché) et **flucloxacilline** ont un spectre d'action comparable à celui de la pénicilline G. En outre, elles sont actives contre les staphylocoques producteurs de pénicillinases. Les infections causées par ces organismes (infections cutanées notamment) constituent l'indication préférentielle de ces médicaments.

Les pénicillines de ce groupe sont :

- La **flucloxacilline** : **Floxapen®**, **Staphycid®**.

☞ : Il existe des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la **flucloxacilline** : les **MRSA** (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*). On retrouve ces bactéries principalement en milieu hospitalier ou en maison de repos et de soins. Néanmoins, ces souches s'étendent de plus en plus à travers le monde (jusqu'à 30 % en Europe !). Il est donc nécessaire de respecter des mesures d'hygiène strictes voire même de décontamination face à cet ennemi!

### 11.1.1.3. Aminopénicillines

Les aminopénicillines ont l'avantage de présenter un spectre plus large que celui de la pénicilline G, et d'être administrables tant par voie orale que parentérale (*i.v.* ou *i.m.*). Elles constituent donc un réel progrès : **large spectre et voie orale**.

Revers de la médaille : elles sont un peu moins actives sur les bactéries Gram+ que la pénicilline G (mais plus actives sur les entérocoques).

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

Comme l'ensemble des  $\beta$ -lactames, les aminopénicillines sont très sensibles aux bêta-lactamases et ne sont donc pas actives sur les bactéries qui en sécrètent.

C'est dans cette gamme que l'on trouve :

- L'**amoxicilline** : Amoxicilline®, Clamoxyl®, Flemoxin®.

Cependant de nombreuses bactéries ont produit un enzyme gluton capable de couper le cycle bêta-lactame de la pénicilline en deux : cet enzyme est la bêta-lactamase, y compris celui des aminopénicillines. On a donc associé à ces antibiotiques un inhibiteur de bêta-lactamases : l'**acide clavulanique**. Cela a permis d'étendre le spectre antibactérien des aminopénicillines à certaines bactéries productrices de bêta-lactamases, avec toujours les mêmes caractéristiques : voies orale et parentérale ainsi que large spectre!

Les associations utilisées sont composées d'**amoxicilline** et d'**acide clavulanique** : Amoclane®, Amoxicillin/Clavulanic Acid®, Amoxiclav®, Augmentin®, Clavucid®.

- Cette combinaison est rarement indiquée en première intention mais reste utile dans la prise en charge des infections des voies respiratoires (exacerbation aiguë chez un patient BPCO, pneumonie chez les patients avec une comorbidité, otites ou sinusites en l'absence d'amélioration sous amoxicilline seule).
- On l'utilise également en milieu hospitalier pour des infections plus sévères (pneumonies nécessitant une hospitalisation, infections intra-abdominales, infections de plaies et morsures). L'**Augmentin®** est particulièrement intéressant dans des situations compliquées où de nombreux germes entrent simultanément en ligne de compte : par exemple chez les polytraumatisés de la route, dans les morsures de chien, etc.

A noter que la résistance des bactéries à cette association a tendance à augmenter en milieu hospitalier...

### 11.1.1.1.4. Carboxypénicillines

Les carboxypénicillines sont actives contre la majorité des bacilles Gram-. On utilise :

- La **témocilline** : Negaban® par voie injectable.

Elle n'est pas active sur le *Pseudomonas aeruginosa* (bacille pyocyanique) ni sur les coques Gram+.

Par contre, la **témocilline** a l'avantage d'être active contre les bactéries productrices de bêta-lactamases, conférant une résistance aux céphalosporines jusqu'à la quatrième génération.

La **témocilline** n'est indiquée que dans des infections nécessitant une hospitalisation (par exemple une infection urinaire sévère) après documentation bactériologique (il faut prouver que le ou les germes incriminés y sont sensibles !).

### 11.1.1.1.5. Acyluréidopénicillines

Plus on avançait dans les générations de pénicillines, plus le spectre s'élargissait vers les bactéries Gram-, aux dépens des micro-organismes Gram+. Toutefois, l'activité contre le *Pseudomonas aeruginosa*, redoutable dans les infections hospitalières, n'était pas encore optimale...

D'où la mise au point d'un nouvel antibiotique, la **pipéracilline**, qui présente une bonne efficacité contre de nombreux germes Gram- y compris le *Pseudomonas* !

La **pipéracilline** est disponible uniquement en milieu hospitalier, où elle est réservée pour le traitement d'infections où les germes sont supposés plus résistants. Elle s'administre par voie injectable et est associée à un inhibiteur de bêta-lactamases, le **tazobactam**.

On utilise donc :

- L'association **pipéracilline + tazobactam** : Piperacilline/Tazobactam®.

### Effets secondaires des pénicillines

Les pénicillines peuvent produire des déficits en vitamine K dans la mesure où, comme d'autres antibiotiques, elles inhibent la flore intestinale normale.

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

De plus, elles peuvent conduire à des surinfections par sélection d'une population de bactéries plus résistantes ou encore de levures ou champignons.

Mais l'effet le plus connu, qui atteint **1 patient sur 10**, c'est l'allergie :

- On connaît l'**allergie immédiate** qui se manifeste dans les minutes qui suivent l'administration. Les réactions les plus sévères s'accompagnent d'un **choc anaphylactique** et peuvent être fatales. Elles sont dues à la libération d'histamine et d'autres agents vaso-actifs.
- Les **réactions accélérées**, qui se manifestent **entre 1 et 72 heures** après l'administration, ne s'accompagnent pas de choc mais restent graves, pouvant même produire un **œdème laryngé** (mort certaine par asphyxie sauf si vous pratiquez une intubation ou une trachéotomie d'urgence).
  - **Pour les réactions allergiques immédiates et accélérées, IgE-médiées, l'arrêt du médicament doit être envisagé le plus rapidement possible !** Il existe des réactions croisées entre les pénicillines et les autres  $\beta$ -lactames. Ainsi, l'administration de tout  $\beta$ -lactame comporte un risque !
- Enfin, les **réactions tardives**, qui surviennent plus de 72 heures après le début du traitement, représentent la majorité des réactions aux pénicillines, et se caractérisent surtout par des éruptions cutanées. Dans ce cas, une alternative par une céphalosporine est envisageable comme il s'agit d'une réaction **NON IgE-médiée**.

👉 : **Allergie = 1 personne sur 10 personnes !**

- Avant tout traitement aux pénicillines, **il est INDISPENSABLE de dépister LE PATIENT ALLERGIQUE** étant donné la fréquence et la gravité de certaines réactions.
- Toute personne allergique à l'une des pénicillines doit être immédiatement **considérée comme allergique aux autres pénicillines**. Comme nous l'avons vu, elle peut même être allergique, par réaction croisée, aux **céphalosporines**. La prudence est de mise !

### 11.1.1.2. Céphalosporines

Les céphalosporines agissent exactement comme les pénicillines, en servant de « **fausses briques** » dans la construction de la paroi bactérienne. Les enzymes responsables de la construction de la paroi de la bactérie sont prises au piège, ce qui la conduira à sa perte...

Il existe 5 générations de céphalosporines, caractérisées par un élargissement du spectre d'action. Parmi les céphalosporines de 1<sup>e</sup> et de 2<sup>e</sup> générations, on trouve des spécialités plus adaptées à l'administration *per os* (et fort utilisées en médecine générale) et des spécialités réservées à l'injection parentérale (*i.m.*, *i.v.*), surtout utilisées à l'hôpital. La majorité des céphalosporines des dernières générations est réservée à l'emploi hospitalier.

Les céphalosporines peuvent être efficaces contre des bactéries sécrétant une bêta-lactamase détruisant la pénicilline (cette variété de bêta-lactamase est appelée *pénicillinase*), mais pas toujours car certaines bêta-lactamases détruisent à la fois les pénicillines et les céphalosporines. Notez qu'à l'inverse, il existe des bêta-lactamases (parfois appelées *céphalosporinases*) actives principalement sur les céphalosporines. En réalité, il existe des centaines de bêta-lactamases différentes...

#### 11.1.1.2.1. Céphalosporines de première génération

Les céphalosporines de première génération bénéficient d'une bonne activité contre les bactéries Gram+, même si cette activité est moindre que celle de la pénicilline G. Ces antibiotiques sont notamment efficaces contre les staphylocoques, même si ceux-ci sont sécréteurs d'une pénicillinase (mais pas s'ils sont résistants à la méthicilline !). Par contre, les entérocoques sont naturellement résistants aux céphalosporines.

- Les céphalosporines de première génération ont aussi une efficacité limitée contre les bactéries Gram- comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus*.
- A l'hôpital, ces antibiotiques (surtout la **céfazoline**) sont utilisés volontiers en prophylaxie lors d'interventions chirurgicales en raison de leur bonne activité sur de nombreux staphylocoques et sur les streptocoques.

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

- Les céphalosporines de première génération ne passent pas la barrière hémato-encéphalique et ne peuvent donc pas être utilisées pour traiter les méningites bactériennes.

On retiendra les spécialités suivantes :

- Le **céfadroxil** : Cefadroxil®, Duracef® *per os*
- La **céfalexine** : Keforal® *per os*
- La **céfazoline** : Cefazoline®, Kefzol® *i.m.* et *i.v.*

### 11.1.1.2.2. Céphalosporines de deuxième génération

Les céphalosporines de deuxième génération ont un spectre d'action mixte : elles sont actives contre les coques Gram+ (en général moins que les céphalosporines de 1<sup>e</sup> génération) et assez actives contre les bacilles Gram-, notamment *Proteus* et les entérobactéries. Elles sont inactives contre le *Pseudomonas*.

Depuis quelques années, on note une résistance croissante à ces antibiotiques liée à la dissémination de **β-lactamases à spectre étendu (BLSE)** qui peuvent toucher jusqu'à la quatrième génération de céphalosporines.

- Les céphalosporines de deuxième génération sont administrées en urgence dans les infections bactériennes (broncho-pulmonaires, abdominales, gynécologiques, et urinaires compliquées) en attendant d'isoler, dans les heures qui suivent, l'agent infectieux. Elles sont donc utiles dans les cas de germes inconnus et dans les états infectieux d'origine peu claire. Dans ces cas, on leur associe volontiers un antibiotique efficace contre les germes anaérobies (en particulier pour les infections d'origine digestive).
- Comme les céphalosporines du groupe précédent, les céphalosporines de deuxième génération sont volontiers utilisées en prophylaxie lors d'interventions chirurgicales : interventions gynécologiques, en chirurgie recto-colique et lors d'appendicectomie.
- Les céphalosporines de deuxième génération ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. Elles ne peuvent donc pas être utilisées pour traiter les méningites bactériennes.

La **céfuroxime** : Cefuroxime®, Kefurox®, Zinacef®, Zinnat® est la seule spécialité commercialisée en Belgique.

### 11.1.1.2.3. Céphalosporines de troisième génération

Les céphalosporines de troisième génération doivent être réservées à l'**usage hospitalier**, dans des cas d'infection sévère à bacilles **Gram négatif** (en particulier les entérobactéries). Par contre, elles ont nettement perdu en puissance contre les Gram positifs. Elles sont administrées uniquement par **voie parentérale**.

Les céphalosporines de troisième génération **passent la barrière hémato-encéphalique**. Elles sont considérées comme des antibiotiques de premier choix lors du traitement d'une **méningite bactérienne** (avant la caractérisation du germe) en raison de leur puissance d'activité, de leur bonne diffusion et de leur faible toxicité.

On retiendra les spécialités suivantes (toutes sont utilisées par voie parentérale : *i.m.* ou *i.v.*):

- La **céfotaxime** : Cefotaxim®, Claforan®
- La **ceftazidime** : Ceftazidim®, Glazidim®, Kefadim®, la seule céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération active contre le *Pseudomonas aeruginosa*.
- La **ceftriaxone** : Ceftriaxone®, Rocephine®.

Pour tenir compte des bactéries qui deviennent résistantes grâce à des bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), il existe désormais une association d'une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération, celle sensible au *Pseudomonas*, et d'un inhibiteur de bêta-lactamases :

- La **ceftazidime + avibactam** : Zavicefta®.

### 11.1.1.2.4. Céphalosporines de quatrième génération

Seule représentante de cette génération, la **céfépime** : Cefepime®, Maxipime® a un spectre d'activité très proche de la **ceftazidime** : elle cible le *Pseudomonas aeruginosa* tout en conservant une bonne activité contre les entérobactéries productrices de β-lactamases à spectre étendu (BLSE).

- Elle est, comme les céphalosporines de troisième et de cinquième générations, réservée à un usage hospitalier.

### 11.1.1.2.5. Céphalosporines de cinquième génération

Petite dernière de la classe des céphalosporines, la **ceftaroline** : Zinforo® est utilisée chez certains patients hospitalisés présentant des infections sévères des poumons, de la peau ou des tissus mous.

- Son spectre d'activité est proche de celui de la **céfotaxime**. Il s'agit de la seule bêta-lactame active sur les MRSA! Elle couvre également les souches de *Streptococcus pneumoniae* résistantes à la pénicilline. Cette molécule est inactive contre les entérocoques et le *Pseudomonas aeruginosa*.

☞ : En cas d'infection hospitalière (nosocomiale) à germes multirésistants, les céphalosporines de troisième, quatrième et cinquième génération constituent donc, avec les carbapénèmes (cf. point suivant), le dernier rempart... Malheureusement celui-ci n'est pas invulnérable : à l'heure actuelle, il existe des microorganismes producteurs de BLSE et/ou de carbapénémases contre lesquels les céphalosporines et les carbapénèmes sont inefficaces...

#### Effets secondaires des céphalosporines

Les céphalosporines sont parfois prescrites chez des patients allergiques à la pénicilline. Mais il faut savoir qu'une sensibilité croisée « pénicillines – céphalosporines » existe dans 10 à 20 % des cas. Elles engendrent surtout des réactions d'hypersensibilité de type allergique, tout comme les pénicillines. Heureusement, les cas graves sont exceptionnels.

Par ailleurs, les céphalosporines sont une famille d'antibiotiques aussi puissants que les pénicillines et aussi peu toxiques.

On se rappellera que leurs doses doivent être adaptées en cas d'insuffisance rénale.

### 11.1.1.3. Carbapénèmes

Les carbapénèmes constituent une famille de médicaments apparentée aux pénicillines. Ces molécules contiennent également un cycle  $\beta$ -lactame et servent de « **fausses briques** » qui piègent les enzymes responsables de la synthèse de la paroi bactérienne.

Ce sont des antibiotiques dotés d'un spectre d'action **extrêmement large** : ils sont actifs contre les Gram+ (à l'exception des MRSA et d'*Enterococcus faecium*), les Gram- et même les anaérobies ! Ils sont également actifs contre les germes résistants aux pénicillines et aux céphalosporines par la production de BLSE. Néanmoins, on rencontre déjà en milieu hospitalier des souches productrices de **carbapénémases** qui inactivent ces médicaments...

Les deux représentants de cette classe sont :

- **L'imipénem + cilastatine** : la spécialité Tienam® n'est plus disponible actuellement sur le marché belge. La cilastatine est ajoutée à l'antibiotique (l'imipénem) pour freiner son métabolisme au niveau rénal. Notons que cette association ne convient pas pour le traitement des méningites étant donné ses effets secondaires au niveau du système nerveux central.
- Le **méropénem** : Meronem®, Meropenem®.

Ils sont réservés à un usage hospitalier et administrés par voie parentérale (*i.v.*, *perfusion*) dans le traitement d'infections compliquées (parfois polymicrobiennes) par des germes multi-résistants.

☞ : Il faut réserver le Tienam® et le Meronem® comme dernière et « **ultime chance** » d'une antibiothérapie. Et ce, dans la mesure où, déjà aujourd'hui, on voit émerger des résistances, particulièrement chez *Pseudomonas aeruginosa* (le bacille pyocyanique) mais aussi pour d'autres (entéro)bactéries.

### 11.1.1.4. Monobactames

Les monobactames sont des antibiotiques possédant un cycle bêta-lactame, comme les pénicillines et les céphalosporines.

Cette famille a donné naissance à la molécule d'**aztréonam** : Azactam®, Cayston®.

Celle-ci est notamment active, tout comme la ceftazidime (cf. ci-dessus), contre le *Pseudomonas aeruginosa* et contre les aérobies Gram-. Comme les céphalosporines de troisième génération, elle n'est guère efficace contre les Gram+ et les anaérobies.

Ce médicament a la particularité d'être utilisé en inhalation chez les patients souffrant de mucoviscidose et dont les voies aériennes sont colonisées par le *Pseudomonas aeruginosa*.

### 11.1.2. Macrolides

Les macrolides **inhibent la synthèse des protéines** en se liant de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes bactériens.

Les macrolides peuvent être administrés *per os* ou par voie parentérale. La résorption intestinale est assez aléatoire pour l'érythromycine (la cheffe de file des macrolides); elle est meilleure et plus constante pour les autres macrolides, plus récents. De même, les troubles gastro-intestinaux sont plus fréquents avec l'érythromycine qu'avec les autres substances.

Les macrolides sont actifs sur de nombreuses bactéries Gram positives (aérobies et anaérobies), sur quelques Gram négatifs comme les *Neisseria gonorrhoeae* et *meningitidis*, *Bordetella pertussis* (agent causal de la coqueluche), *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori* et sur les bactéries dites atypiques (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia*).

C'est pourquoi on les utilise :

- Dans les infections respiratoires, en particulier causées par des germes atypiques comme *Mycoplasma pneumoniae*. Par contre, ces molécules ne constituent pas un premier choix dans le traitement empirique des infections respiratoires étant donné que les principaux responsables de ces infections développent des résistances (*Streptococcus pneumoniae*) ou n'y sont naturellement peu ou pas sensibles (*Haemophilus influenzae* ou encore *Moraxella catarrhalis*).
- Dans l'éradication d'*Helicobacter pylori* (pour la *clarithromycine*).
- Dans le traitement des maladies sexuellement transmissibles causées par *Neisseria gonorrhoeae* (aussi appelé gonocoque) ou *Chlamydia trachomatis*.

Voici les différents membres de cette classe d'antibiotiques :

#### 11.1.2.1. Erythromycine

- L'érythromycine : Erythrocin® est le plus ancien des macrolides et est, au départ, un antibiotique naturel, produit par *Streptomyces erythreus*.

#### 11.1.2.2. Néomacrolides

Regroupés sous l'appellation néo-macrolides :

- L'azithromycine : Azithromycine®, Zitromax®
- La clarithromycine : Biclac®, Clarithromycine®, Heliclar®, Maclar®, Monoclarium®
- La roxithromycine : Roxithromycine®.

#### 11.1.2.3. Spiramycine

- La spiramycine : Rovamycine® possède également une activité anti-parasitaire. Elle peut être utilisée dans le traitement de la toxoplasmose, en particulier lors d'une grossesse, pour diminuer le risque de malformation congénitale due au parasite.

Il existe une résistance croisée importante entre les différents macrolides. Cette résistance se propage par échange de plasmides. Celle-ci confère aux espèces bactériennes **une résistance croisée aux différents macrolides, à la lincomycine et à la clindamycine** puisque ces antibiotiques ont tous la même cible : la sous-unité 50S du ribosome.

#### Effets secondaires des macrolides

Les macrolides peuvent provoquer des troubles digestifs (effets gastro-procinétiques) et parfois des troubles du rythme cardiaque (torsades de pointe, allongement de l'espace QT à l'EKG).

En outre, ils ont des interactions avec d'autres médicaments : les macrolides inhibent les cytochromes P450 responsables du métabolisme de nombreux médicaments. On comprend donc que l'érythromycine et les autres

macrolides **augmentent le taux de tous les médicaments et des toxiques détruits par le cytochrome P450 (barbituriques, théophylline, alcool), avec apparition de surdosage pour ceux-ci !**

### 11.1.3. Tétracyclines

Les tétracyclines représentent un groupe d'antibiotiques où les principales différences sont d'ordre pharmacocinétique. Leur spectre d'action, extrêmement large, leur résistance et leurs effets indésirables sont quasi similaires.

Les tétracyclines **empêchent la synthèse des protéines** parce qu'elles se lient, de façon réversible, à la sous-unité **30S** du ribosome bactérien.

Leur spectre d'action extrêmement large porte sur : les bactéries Gram+ et Gram-, les anaérobies, les intracellulaires (*Borrelia*, leptospires, rickettsies), les germes atypiques (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*). Les tétracyclines sont mêmes actives contre divers parasites (la *doxycycline* peut être utilisée en prévention de la malaria).

Ayant été utilisées pendant de très nombreuses années pour de multiples infections, les tétracyclines sont malheureusement devenues aujourd'hui de moins en moins efficaces puisque la moitié des souches microbiennes qui y étaient sensibles sont devenues **résistantes!** C'est le cas par exemple de nombreuses souches de streptocoques (dont les streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A et les pneumocoques) : ceci a fait abandonner l'utilisation des tétracyclines pour traiter les angines et les pneumonies. Pour se rendre résistantes, les bactéries disposent de plusieurs stratégies: diminuer le transport membranaire, rejeter l'antibiotique qui est entré, ou encore protéger leurs ribosomes.

On utilise volontiers les tétracyclines pour le traitement de l'érythème migrant dans la maladie de Lyme (et c'est un premier choix !), le traitement de l'acné à faible dose après échec d'un traitement topique, le traitement empirique des MST (Maladies Sexuellement Transmissibles) causées par le gonocoque ou *Chlamydia trachomatis*, ainsi que pour la prévention et le traitement de la malaria.

Les spécialités utilisées *per os* sont :

- La *doxycycline* : Doxycycline®, Doxylets®, Efracea®, Vibratab®
- La *lymécycline* : Tetralysal®
- La *minocycline* : Klinotab®, Mino-50®, Minocycline®, Minotab®.

Une spécialité est utilisée par voie parentérale :

- La *tigécycline* : Tygacil®, Tigecyclin®.

La *tigécycline* est un dérivé un peu différent des tétracyclines (c'est une glycylycylcine). Uniquement disponible sous forme injectable, elle est réservée aux infections hospitalières compliquées, notamment par des germes multi-résistants comme les entérocoques résistants à la vancomycine (**VRE**).

#### Effets secondaires des tétracyclines

Prenez garde aux interactions : les tétracyclines forment des **chélates** avec les cations tels que le calcium, l'aluminium, le magnésium et le fer contenus dans le lait, les produits lactés et certaines préparations anti-acides ou anti-anémiques. Cette chélation supprime à la fois l'activité de l'antibiotique (qui est mal résorbé par l'intestin) et celle de l'autre médicament! On les prendra donc à distance de ces autres médicaments et avec un grand verre d'eau!

- Les tétracyclines pénètrent dans les os et les dents au cours de leur croissance. Ceci contre-indique l'utilisation de tétracyclines durant la grossesse et chez les enfants de moins de 8 ans. En effet, les tétracyclines peuvent provoquer un **ralentissement de la croissance osseuse** (réversible), une coloration des dents (irréversible).
- De plus, le patient doit absolument se protéger du soleil, les tétracyclines ayant un effet **photosensibilisant**.

### 11.1.4. Clindamycine et lincomycine (lincosamides)

Les lincosamides se rapprochent des macrolides par leur spectre et leur mode d'action. En effet, ils agissent sur la sous-unité 50S du ribosome de la bactérie (là où les protéines sont synthétisées) et ont donc la même action que les macrolides (comme l'érythromycine).

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

Les lincosamides sont surtout efficaces contre les coques Gram+ et les anaérobies. Ils le sont moins, par contre, sur les mycoplasmes, *Haemophilus influenzae* et sur *Neisseria*. Ils sont peu actifs sur les bacilles Gram- aérobies et inactifs contre *Chlamydia*.

Ces antibiotiques se distribuent dans de nombreux tissus y compris l'os. Il est donc normal qu'ils soient utilisés dans les infections profondes (peau, os et tissus mous) et les abcès (qui impliquent des Gram+ et des anaérobies).

En clinique, on utilise :

- La *lincomycine* : Lincocin®
- La *clindamycine* : Dalacin C®, Clindamycine®.

La *clindamycine* (dérivé semi-synthétique de la lincomycine) est plus active qu'elle et mieux résorbée après administration orale.

### Effets secondaires des lincosamides

Un effet secondaire important de ces antibiotiques est la **colite pseudo-membraneuse** : l'action anti-anaérobie des lincosamides va déstabiliser la flore digestive et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*, cause n°1 des diarrhées acquises en milieu hospitalier.

### 11.1.5. Quinolones

Les quinolones opèrent au niveau de la régulation des **sur-enroulements de l'ADN**. On sait en effet que l'ADN doit être très fortement enroulé sur lui-même pour tenir au sein du petit volume d'une bactérie. Il doit être déroulé chaque fois qu'une de ses zones sert à la synthèse d'une protéine dont la bactérie a besoin. Ce système de sur-enroulement et de relâchement de l'enroulement est géré par des enzymes régulateurs, **l'ADN topoisomérase et l'ADN gyrase**. Les quinolones ciblent ces enzymes et empêchent l'ADN de s'enrouler et de se dérouler correctement, tuant ainsi la bactérie.

Le développement des quinolones a aussi connu plusieurs générations : avec une activité essentiellement Gram- au départ, leur spectre d'action s'est étendu au fil du temps aux Gram+ et aux anaérobies.

Parmi les quinolones actuelles, on distingue :

- La *ciprofloxacine* : Ciprofloxacine®, Ciproxine® indiquée dans les infections urinaires compliquées sans MST, les infections gastro-intestinales (mais plus en cas de diarrhée du voyageur), les infections à *Pseudomonas aeruginosa* à dose élevée, et dans la prophylaxie de la méningite à méningocoque.
- La *lévofloxacine* : Levofloxacine®, Tavanic®.
- La *moxifloxacine* : Avelox®, Moxifloxacine® utilisée dans les infections respiratoires basses (à Gram+ comme *Streptococcus pneumoniae*), en particulier chez les patients allergiques aux bêta-lactames ou en cas de suspicion de co-infection par des intracellulaires.
- La *norfloxacine* : Norfloxacine®
- L'*ofloxacine* : Ofloxacine®, Tarivid®.

👉 : Il est nécessaire de limiter la prescription de ces antibiotiques étant donné l'apparition rapide de résistances! Déjà près de 20 % des souches hospitalières d'*Escherichia coli* sont résistantes aux quinolones...

### Effets secondaires des quinolones

Les quinolones peuvent produire des troubles digestifs, y compris, occasionnellement, une colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*.

Les fluoroquinolones atteignent le système nerveux central : on rapporte de la confusion, de la photophobie, de l'épilepsie.

Les quinolones sont toxiques pour les cartilages et les tendons. Elles sont donc contre-indiquées chez la femme enceinte et chez le sujet jeune, de moins de 18 ans. Par ailleurs, ce risque est augmenté en cas de traitement par des corticostéroïdes.

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

Comme les macrolides, les quinolones peuvent être responsables d'un allongement de l'espace QT avec risque de torsade de pointe (attention à l'association avec d'autres médicaments cardiotoxiques !).

Ces médicaments doivent être pris à distance du repas (en particulier si lait ou autres produits laitiers) et de sels de calcium, de magnésium, de fer ou d'aluminium (contenus dans de nombreux compléments alimentaires ou médicaments). En effet, les quinolones risquent de former des complexes avec les cations contenus dans ceux-ci, ce qui diminuera leur absorption.

Au niveau des interactions médicamenteuses, les quinolones sont dangereuses lorsqu'elles sont associées notamment aux antivitamines K (AVK, tel le **Sintrom®**), utilisés dans le traitement et la prévention des événements thrombotiques.

Les AVK nécessitent un suivi thérapeutique régulier : une dose trop faible et le patient risque de faire une thrombose, une dose trop élevée et la balance penche en faveur de l'hémorragie!

- La prise de *ciprofloxacine* ou de *norfloxacine* peut déstabiliser ce fragile équilibre car ces antibiotiques inhibent les cytochromes P450 et donc le métabolisme des AVK. Le patient éliminera moins vite l'anticoagulant et peut se retrouver avec des doses trop importantes.
- Afin d'éviter une hémorragie dans ces circonstances, le médecin doit réaliser un suivi plus régulier du traitement (en mesurant l'INR) et éventuellement adapter la posologie de l'AVK. Cette remarque est également valable pour d'autres médicaments métabolisés par les cytochromes.

### 11.1.6. Co-trimoxazole

Le *co-trimoxazole* ou *cotrimoxazole* est une association :

- *sulfaméthoxazole* + *triméthoprime* : **Bactrim®**, **Eusaprim®**.

Ces deux molécules vont agir de concert au niveau du métabolisme de la bactérie : elles vont inhiber la synthèse d'acide tétrahydrofolique, une vitamine nécessaire à sa survie. C'est une association bactériostatique (et pas bactéricide).

Le *co-trimoxazole* jouit de propriétés anti-microbiennes à large spectre. Il agit sur les Gram+ et même sur certains protozoaires comme *Pneumocystis jirovecii*, pathogène pulmonaire, ou encore sur *Toxoplasma gondii* (agent de la toxoplasmose).

Au fil du temps, le *co-trimoxazole* n'a été retenu que pour de rares indications : la prise en charge des infections par les protozoaires cités plus haut (intéressant chez les immunodéprimés, notamment chez les patients atteints du SIDA) et dans certaines infections à MRSA sur base d'un antibiogramme.

Le *co-trimoxazole* peut être administré par voie orale ou parentérale. Cependant, vu sa bonne biodisponibilité orale, il faut privilégier celle-ci.

#### Effets secondaires du co-trimoxazole

Ses effets secondaires sont divers et généralement peu importants.

Excepté les accidents **toxi-allergiques** potentiellement graves.

- A ce propos, on se rappellera que toute lésion cutanée ou muqueuse apparaissant lors d'un traitement au *co-trimoxazole* doit **immédiatement** entraîner l'arrêt du traitement.
- Ces lésions peuvent en effet devenir très graves, avec atteinte oculaire et, si elles s'étendent sur plus de deux tiers de la surface du corps, provoquer la mort (syndrome de Stevens-Johnson pouvant évoluer en syndrome de Lyell).

### 11.1.7. Antibactériens urinaires

Tous les médicaments anti-infectieux qui sont éliminés sous forme active dans les urines peuvent être utilisés pour traiter des infections urinaires.

Des doses faibles suffisent souvent parce que les reins concentrent les urines et que les concentrations urinaires du médicament anti-infectieux seront donc, elles aussi, plus élevées que dans le sang et les tissus.

Nous ne reprenons ici que les antibiotiques destinés spécifiquement au traitement d'infections urinaires.

### 11.1.7.1. Nitrofuranes

Les nitrofuranes ont un large spectre d'action: bactéries Gram+ et Gram-, et même les anaérobies. Néanmoins, la **nitrofurantoïne** n'atteint des concentrations suffisantes que dans l'urine: le traitement des infections urinaires est donc sa seule indication. Parmi les entérobactéries, *Escherichia coli* est le germe le plus sensible. C'est aussi le principal microbe en cause dans les infections urinaires. Par contre, le *Proteus* est beaucoup moins sensible.

Ces médicaments peuvent provoquer des troubles gastro-intestinaux et des manifestations allergiques. Lors de traitements de longue durée, on peut observer de l'ictère ainsi qu'une atteinte des nerfs périphériques.

La seule spécialité en Belgique est la **nitrofurantoïne** : Furadantine MC®.

### 11.1.7.2. Triméthoprime

Le tétrahydrofolate est la vitamine B9 nécessaire à la synthèse des bases puriques des acides nucléiques de la bactérie. Le **triméthoprime** inhibe le fonctionnement de la dihydrofolate réductase qui catalyse la réduction du dihydrofolate en tétrahydrofolate, ce qui inhibe la croissance de la bactérie. Il est bactériostatique (et pas bactéricide).

Il est efficace sur les infections provoquées par *Escherichia coli*, *Proteus* et *Klebsiella* et est utilisé en monothérapie dans les infections non compliquées des voies urinaires basses.

Il n'est pas disponible en spécialité (hormis en association avec le **sulfaméthoxazole** : Bactrim®, Eusaprim® ; cf. section 11.1.6.) mais il peut être prescrit en magistrale (souvent 300 mg 1x/j le soir).

On peut observer des troubles gastro-intestinaux, des manifestations allergiques et des complications sanguines (due à une interférence avec le métabolisme de l'acide folique : cf. section 11.1.6.).

### 11.1.7.3. Fosfomycine

La **fosfomycine** (Monuril®) est active, aux concentrations atteintes dans les urines, contre les bactéries uropathogènes Gram+ (comme *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus aureus*) et Gram- (*Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*). Toutefois, un des grands responsables de cystite chez la femme jeune, *Staphylococcus saprophyticus*, n'y est pas ou peu sensible.

### 11.1.8. Antituberculeux

Sans entrer dans les détails, il faut se souvenir que le traitement de la tuberculose s'étend sur une période d'au moins 6 mois, mais il n'est pas rare qu'il dépasse cette durée. Il peut être plus prolongé chez les patients immunodéprimés.

Le traitement de la tuberculose pose des problèmes très spécifiques. En effet, cette maladie est déclenchée par une variété de mycobactéries (*Mycobacterium tuberculosis*), localisée à l'intérieur des cellules du corps, en état latent, et qui développe une résistance rapide lorsque chacun des antibiotiques, dits « anti-tuberculeux », est utilisé seul.

Quatre médicaments différents sont donc généralement utilisés durant la phase d'instauration du traitement **en combinaison** :

- L'isoniazide : Nicotibine®
- La rifampicine : Rifadine®
- Le pyrazinamide : Tebrazid®
- L'éthambutol : Myambutol®.

La **bédaquiline** : Sirturo® est utilisée pour le traitement de la tuberculose multirésistante, en association avec d'autres antituberculeux.

### 11.1.9. Aminoglycosides (aminosides)

Les aminoglycosides (ou aminosides) sont actifs contre les bactéries parce qu'ils **inhibent la synthèse de leurs protéines**. La cible des aminoglycosides est, en fait, la sous-unité 30S du ribosome.

## Chapitre 11 Infections - 11.1 Antibactériens

Pour atteindre leur cible au niveau du ribosome, les aminoglycosides doivent traverser la paroi bactérienne puis la membrane cytoplasmique. Ainsi, l'un des plus beaux cas de synergie entre antibiotiques est bien cette aide qu'apportent les bêta-lactames (pénicillines ou céphalosporines) lorsque, administrées de façon concomitante aux aminoglycosides, elles trouent la paroi bactérienne en inhibant les enzymes responsables de la construction du peptidoglycane. Voilà pourquoi les aminoglycosides sont très souvent associés aux bêta-lactames, en particulier en cas d'infections graves à entérobactéries ou à *Pseudomonas aeruginosa*, ou encore en cas d'endocardite à staphylocoques ou à entérocoques.

On utilise les produits suivants :

- L'**amikacine** : Amikacine®
- La **gentamicine** : Gentamycine®, Duracoll®, Septopal®
- La **paromomycine** : Gabbroal®
- La **tobramycine** : Obracin®, Tobi®.

Les aminoglycosides ne sont que très peu absorbés par l'intestin. Ils doivent donc être utilisés par voie parentérale (*i.m.*, *i.v.*, perfusion), à une exception près : la **paromomycine**.

La **paromomycine** est, en effet, trop toxique pour un usage systémique. Administrée *per os* elle permet la décontamination du tube digestif. La **paromomycine** peut aussi être utilisé dans le traitement de l'amibiase (*cf.* chapitre 11.3.3. *Autres antiprotozoaires*).

Les Duracoll® et Septopal® sont des formes de gentamycine placées directement au sein du site infecté sous forme d'implant intra-lésionnel.

### Effets secondaires des aminosides

Les aminoglycosides constituent des antibiotiques aussi actifs que toxiques. Cette toxicité s'exerce tout particulièrement au niveau de l'oreille interne (perte de perception des sons aigus, migraine, vertiges, acouphènes, ...) et du rein (allant jusqu'à l'insuffisance rénale !) : leur usage est donc strictement hospitalier et nécessite un **monitoring thérapeutique**.

Celui-ci doit être réalisé au moins deux fois par semaine. Il implique ces jours-là, 2 prélèvements sanguins :

- Le premier, réalisé 1 heure après l'administration, pour connaître le taux maximum atteint (c'est le pic sérique).
- Le second, pour mesurer le taux plasmatique de l'aminoside immédiatement avant d'administrer la nouvelle dose (c'est la vallée, le taux résiduel, celui qui subsiste de l'injection précédente).

Il est également essentiel de suivre la fonction rénale à laquelle les aminosides s'attaquent.

### 11.1.10. Glycopeptides

La **vancomycine** (Vamysin®, Vancomycine®) et la **teicoplanine** (Targocid®) sont des glycopeptides de structure chimique complexe.

Ces deux antibiotiques **inhibent la synthèse de la paroi** des bactéries en bloquant la synthèse du peptidoglycane.

Incapables de traverser la membrane externe des bactéries Gram-, ils sont donc particulièrement destinés à lutter contre des bactéries Gram+, notamment contre les staphylocoques et les streptocoques, ainsi que contre certains anaérobies tels que *Clostridium difficile*.

Ces deux antibiotiques sont employés dans les infections sévères, telles les endocardites et les bactériémies, les infections de l'os et des tissus mous, les méningites (pour la vancomycine uniquement) ou lorsque les antibiotiques bêta-lactames ne peuvent pas être utilisés (en cas d'infection sévère à MRSA par exemple). Ils sont aussi indiqués dans les péritonites, notamment chez les patients en dialyse où les staphylocoques sont de plus en plus fréquemment responsables d'infections très sévères.

Ces substances sont utilisées par voie parentérale (*i.m.*, *i.v.*, perfusion) car leur absorption est nulle par voie orale. Néanmoins, la **vancomycine** peut être utilisée *per os* pour le traitement de la colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*.

### Effets secondaires des glycopeptides

Ces deux antibiotiques sont bien tolérés chez l'homme bien que la *teicoplanine* semble mieux tolérée que la *vancomycine*. Les réactions allergiques sont rares et l'effet indésirable le plus fréquent est une phlébite au site d'injection.

On a décrit également, comme chez les aminosides, des **atteintes de l'oreille et du rein (oto- et néphro-toxicité)** majorées en cas d'administration concomitante de médicaments toxiques pour ces tissus).

La *vancomycine* doit également faire l'objet d'un **monitoring thérapeutique** de façon à éviter les concentrations toxiques ou infra-thérapeutiques (et risquer de sélectionner des mutants résistants).

Ces produits étant éliminés par voie rénale, la majorité en est retrouvée dans les urines. Dès lors, en cas d'insuffisance rénale, des taux potentiellement toxiques peuvent être atteints.

Les souches résistantes (entérocoques VRE et staphylocoques VRSA) sont de plus en plus fréquentes, notamment aux USA.

### 11.1.11. Antibiotiques divers

#### 11.1.11.1. Linézolide

Le *linézolide* (Linezolid®, Zyvoxid®) est un oxazolidinone actif exclusivement sur les Gram+. Il empêche la formation du complexe d'initiation lors de la synthèse des protéines.

Le *linézolide* ne doit être utilisé qu'en cas d'infections graves par des coques Gram positifs résistants aux antibiotiques courants (MRSA, VRE,...) ou lorsque le recours aux glycopeptides provoque l'apparition d'effets indésirables graves. C'est une **molécule de réserve** pour les infections multi-résistantes.

On utilise le *linézolide* par voie orale ou intraveineuse.

#### Effets secondaires du linézolide

Ce médicament peut provoquer :

- Des troubles digestifs.
- Des troubles sanguins réversibles (anémie, thrombopénie, leucopénie).
- Des troubles nerveux (neuropathie optique et périphérique) irréversibles en cas d'usage prolongé (> 4 semaines).

#### 11.1.11.2. Thiamphénicol

Le *thiamphénicol* est apparenté au *chloramphénicol*, qui n'est plus disponible sous forme de spécialité à usage systémique. Comme les macrolides, ces deux antibiotiques bloquent la synthèse des protéines en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome. En d'autres termes, ils empêchent que les nouveaux acides aminés viennent se fixer l'un avec l'autre pour former les chaînes d'acides aminés naissantes des protéines.

Leur **spectre d'activité est très large** et porte tant sur les Gram+ que sur les Gram- (les salmonelles notamment). Ils agissent aussi sur les spirochètes, les rickettsies et la plupart des bactéries anaérobies.

En Belgique, le *chloramphénicol* n'est plus guère employé que dans des crèmes à usage dermatologique, ou en ophtalmologie sous forme de collyre ou d'onguent.

Per os ou par voie parentérale, on utilise le *thiamphénicol* (Urfamycine®).

#### Effets secondaires des chloramphénicol et thiamphénicol

Le problème majeur avec ces antibiotiques est leur **toxicité médullaire** potentiellement grave (l'anémie aplastique qu'ils peuvent induire présente un taux de mortalité très élevé!). On comprend aisément pourquoi on réserve le *thiamphénicol* aux infections graves par des micro-organismes résistants aux antibiotiques courants...

### 11.1.11.3. Rifamycines

Les rifamycines inhibent spécifiquement la transcription de l'ADN en formant un complexe stable avec l'enzyme ARN-polymérase.

Ces substances sont actives sur les mycobactéries, les coques Gram+ (sauf les entérocoques), sur *Neisseria*, *Brucella*, *Legionella* et *Chlamydia*.<sup>2</sup>

- La **rifampicine** (Rifadine®) est réservée en principe au traitement de la tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*), en association avec d'autres agents antituberculeux (cf. chapitre 11.1.8. *Antituberculeux*). On l'utilise également dans la prévention de la méningite à méningocoques et à *Haemophilus influenzae*. Effet secondaire un peu surprenant pour les patients : celle-ci produit une coloration des sécrétions corporelles (urines et larmes rouges).
- La **rifamycine** (Rifocine®) est utilisée dans le traitement d'infections à staphylocoques, à *Brucella*, à *Legionella* ou à des bactéries résistantes à d'autres antibiotiques.
- La **rifabutine** (Mycobutin®) est utilisée comme antituberculeux (en cas de résistance aux autres traitements) et dans les infections à mycobactéries atypiques (comme *Mycobacterium avium* chez des patients atteints du SIDA).
- La **rifaximine** (Targaxan®, Tixteller®) n'est quasiment pas absorbée et agit localement sur la flore intestinale. Elle n'est utilisée qu'afin de prévenir les récurrences d'épisodes d'encéphalopathie hépatique (généralement en association au lactose).

#### Effets secondaires des rifamycines

A doses élevées, ces antibiotiques peuvent provoquer des troubles hépatiques.

Inducteurs du métabolisme hépatique, ils peuvent entraîner des interactions avec de nombreux médicaments, notamment la **rifabutine** qui est un substrat et un inducteur du CYP3A4, rendant la contraception avec contraceptifs hormonaux aléatoire.

### 11.1.11.4. Polymixines

Le **colistiméthate** (Colistineb®, Colobreathe®) n'est actif que sur les micro-organismes Gram-.

Il est utilisé soit en inhalation pour traiter les infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose, soit par voie intraveineuse lors d'infections sévères par des Gram négatifs multirésistants.

Ce médicament est utilisé en dernier recours et est toxique pour le rein.

### 11.1.11.5. Fidaxomicine

La **fidaxomicine** (Dificlir®) est un médicament structurellement apparenté aux macrolides, utilisé pour traiter la colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* très sévère ou en cas de récurrences multiples.