



Université Batna 2  
Département de médecine  
Faculté de médecine



**PHARMACOLOGIE :**  
**ANTIBIOTIQUES**  
**POLYPEPTIDES**

**D<sup>r</sup> BOUHIDEL**  
Année universitaire 2019-2020


**ANTIBIOTIQUES**  
**POLYPEPTIDES**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



**QUESTIONS ?**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



**INTRODUCTION**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INTRODUCTION

- ❖ Les **antibiotiques polypeptidiques** agissent par **rupture des parois cellulaires bactériennes**.
- ❖ La **bacitracine** est un antibiotique polypeptidique qui **inhibe la synthèse de la paroi cellulaire** et est active contre les micro-organismes Gram positifs.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INTRODUCTION

- ❖ La **colistine (polymyxine E)** et la **polymyxine B** sont des antibiotiques polypeptidiques cationiques qui désorganisent la membrane cellulaire externe des bactéries **en se liant à la membrane anionique externe**, neutralisant ainsi la toxicité des bactéries et provoquant la mort des cellules bactériennes.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INTRODUCTION

- ❖ Le **méthane sulfonate de colistine** (colistiméthate sodique) est une préparation parentérale d'un promédicament qui est transformé en colistine dans le sang et l'urine. Le colistiméthate sodique est **moins toxique que la colistine**.
- ❖ Les **polypeptides autres que la colistine** sont généralement **utilisés localement**; leur absorption systémique est négligeable.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## PLAN



- I. INDICATIONS
- II. CONTRE-INDICATIONS
- III. UTILISATION (GROSSESSE ET ALLAITEMENT)
- IV. EFFETS INDESIRABLES
- V. DOSAGES

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## INDICATIONS

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INDICATIONS

- ❖ Les polypeptides sont utilisés dans **différents types d'infections**.
- ❖ La **bacitracine** est principalement utilisée comme un traitement topique pour les infections cutanées superficielles **causées par Staphylococcus aureus**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INDICATIONS

- ❖ La **polymyxine B** et la **colistine** ont une activité bactéricide rapide et concentration-dépendant contre la plupart des bacilles Gram négatifs aérobies et facultatifs, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter sp.*
- ❖ Ces médicaments ne sont pas actifs contre *Proteus*, *Providencia*, *Burkholderia*, et *Serratia spp* et certains anaérobies obligatoires, y compris les *Bacteroides fragilis* et les bactéries à Gram positif.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INDICATIONS

- ❖ La prévalence croissante des bacilles Gram négatifs extensivement résistants aux médicaments dans les hôpitaux a conduit à **une résurgence de l'utilisation de la colistine IV** dans les infections systémiques graves (p. ex., la pneumonie associée à la ventilation, les bactériémies).
- ❖ Cependant, la **polymyxine B** et la **colistine IV** ne doivent généralement être utilisées **que s'il n'existe pas d'options moins toxiques**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INDICATIONS

- ❖ Lorsque des polymyxines sont utilisées, elles doivent être **utilisées en association avec d'autres médicaments tels que le méropénem et non en monothérapie.**
- ❖ La colistine est **souvent associée à d'autres antibiotiques** pour traiter les infections causées par des bactéries multi-résistantes.

D' BOUHIDEL

## INDICATIONS

### Certaines utilisations cliniques des polypeptides

Préparation	Utilisations	Commentaires
<b>Associations</b>		
Une pommade contenant de la bacitracine associée à de la néomycine et/ou à de la polymyxine B	Plaies cutanées surinfectées	Aucune confirmation de l'efficacité clinique
Pulvérisation contenant de la néomycine, de la bacitracine et de la polymyxine	Prévention des infections de plaies opératoires	Semble utile
La polymyxine B est disponible en pommades ophtalmiques, en solutions contenant d'autres antimicrobiens (p. ex., bacitracine, néomycine, triméthoprim/sulfaméthoxazole) et des corticostéroïdes	Usage ophtalmique	Taux significativement améliorés de rémission clinique précoce (bien que la conjonctive bactérienne aiguë soit souvent autolimitée)
Suspension otique avec polymyxine B, néomycine et hydrocortisone ou colistine, néomycine et hydrocortisone	Otite externe ( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	Cliniquement efficace, mais pourrait ne pas être plus efficace que l'acide acétique à 2% associé à l'hydrocortisone. Chez les patients porteurs d'un tube de tympanostomie ou d'une perforation tympanique connue, on doit utiliser une préparation topique non ototoxique (sans aminosides ni alcool)

D' BOUHIDEL

## CONTRE-INDICATIONS



D' BOUHIDEL

## CONTRE-INDICATIONS

- ❖ Tous les polypeptides sont contre-indiqués **chez les patients qui y sont allergiques.**
- ❖ Le colistiméthate de Na et la polymyxine B ne doivent pas être administrés simultanément avec **des médicaments qui bloquent la jonction neuromusculaire** ou sont **néphrotoxiques** (p. ex., aminosides, curares).

D' BOUHIDEL



## UTILISATION (GROSSESSE ET ALLAITEMENT)

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## UTILISATION (GROSSESSE ET ALLAITEMENT)

- ❖ La bacitracine peut présenter un **risque minime pendant la grossesse et l'allaitement** du fait d'une faible absorption systémique; cependant, la sécurité d'utilisation dans ce contexte n'a pas été établie.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## UTILISATION (GROSSESSE ET ALLAITEMENT)

- ❖ La polymyxine B n'a pas été évaluée de manière adéquate dans les études sur la reproduction animale (études pré-cliniques).
- ❖ Aucune étude bien contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte. **La sécurité de la polymyxine B chez la femme enceinte n'a pas été complètement déterminée.**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## UTILISATION (GROSSESSE ET ALLAITEMENT)

- ❖ Les études sur la reproduction animal effectuées avec la colistine méthane sulfonate (CMS) ont **démontré certains risques.**
- ❖ Les données relatives à la grossesse chez la femme sont **inadéquates.**
- ❖ **On ignore si la colistine ou la CMS pendant l'allaitement est sans danger.**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## EFFETS INDESIRABLES

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

❖ Les effets indésirables des polypeptides comprennent :

- La néphrotoxicité
- La neurotoxicité centrale et périphérique

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

❖ Les polymyxines sont néphrotoxiques. Le colistiméthate de Na et la polymyxine B peuvent provoquer des **paresthésies péribuccales et des membres, des vertiges, des troubles de l'élocution, une faiblesse musculaire et des difficultés respiratoires** dues à un blocage neuromusculaire, **en particulier en cas d'insuffisance rénale.**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## DOSAGES

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## DOSAGES

- ❖ La colistine ayant été libérée avant l'avènement des analyses **pharmacocinétique/pharmacodynamiques modernes**, le dosage approprié n'a pas été étudié de façon aussi rigoureuse que pour de nombreux antibiotiques modernes.
- ❖ En outre, les fabricants n'utilisent pas une méthode uniforme de description de la quantité de médicament ; certains utilisent **des unités internationales** et d'autres utilisent des **mg d'activité de base colistine** ou des **mg de colistiméthate réel**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## DOSAGES

- ❖ Quelles que soient les unités utilisées, de nombreux experts estiment que la dose recommandée par le fabricant de **2,5 à 5 mg/kg d'activité colistine base** par jour répartis en **2 à 4 doses est trop faible** et recommandent des protocoles posologiques plus importants dont **l'utilisation d'une dose de charge**.
- ❖ Cependant, la **néphrotoxicité** dépend des doses et devient plus préoccupante lorsque ces dernières sont plus élevées. **Il faut discuter avec un pharmacologue**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

**MERCI DE  
VOTRE ATTENTION**

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



Université Batna 2  
Département de médecine  
Faculté de médecine



**PHARMACOLOGIE :  
AMINOSIDES**

**D<sup>r</sup> BOUHIDEL**

Année universitaire 2019-2020

# AMINOSIDES

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



# QUESTIONS ?

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



# INTRODUCTION

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## INTRODUCTION

- ❖ Les aminosides sont des antibiotiques **bactéricides utilisables en première intention** par voie parentérale dans les infections sévères à **germes Gram négatif aérobies**.
- ❖ Leur incontestable intérêt clinique **est tempéré par une toxicité cochléo-vestibulaire** et **une toxicité rénale** qui peuvent être réduites par la **surveillance des concentrations plasmatiques**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## PLAN



- I. MEDICAMENTS EXISTANTS
- II. MECANISMES D'ACTION
- III. EFFETS UTILES EN CLINIQUE
- IV. PHARMACOCINETIQUE
- V. SOURCE DE LA VARIABILITE DE LA REPONSE
- VI. SITUATIONS A RISQUE OU DECONSEILLEE
- VII. PRECAUTIONS D'EMPLOI
- VIII. EFFETS INDESIRABLES
- IX. SURVEILLANCE DES EFFETS

D' BOUHIDEL

## MEDICAMENTS EXISTANTS



D' BOUHIDEL

## MEDICAMENTS EXISTANTS

- ❖ Les aminosides comprennent les molécules suivantes : **gentamicine, amikacine, netilmicine, tobramycine, isépamicine, néomycine, streptomycine** et spectinomycine.
- ❖ Les trois derniers sont particuliers : la **néomycine** est trop toxique pour être **utilisable autrement qu'en local**.
- ❖ La **streptomycine** est le **seul aminoside antituberculeux** et la spectinomycine n'est qu'apparentée aux aminosides, et **ne s'utilise que comme anti-gonococcique**.

D' BOUHIDEL

## MECANISMES D'ACTION



D' BOUHIDEL

## MECANISMES D'ACTION

- ❖ Ces **molécules traversent la paroi et pénètrent la membrane** par un mécanisme de transport qui consomme de l'oxygène.
- ❖ Dans la bactérie, les aminosides **se fixent sur les ribosomes pour perturber la synthèse protéique.**
- ❖ **Les résistances acquises** sont transmises par des plasmides qui codent de multiples enzymes **dénaturant les aminosides.**

D' BOUHIDEL



## EFFETS UTILES EN CLINIQUE

D' BOUHIDEL

## EFFETS UTILES EN CLINIQUE

- ❖ Ce sont des **antibiotiques bactéricides concentration-dépendant à effet post-antibiotique marqué réservés aux infections bactériennes sévères** où l'efficacité sera contrôlée par antibiogramme.
- ❖ Le spectre commun aux aminosides et les principales indications sont indiqués **dans le tableau plus loin.**
- ❖ Lorsqu'ils sont associés aux beta-lactamines, **les aminosides étendent leur spectre** vers les cocci Gram (+), *Staphylo Métis*, Streptocoque.

D' BOUHIDEL

## EFFETS UTILES EN CLINIQUE

- ❖ A noter des indications spécifiques de la streptomycine dans **la tuberculose**, de la spectinomycine dans les gonococcies et **l'usage exclusivement local** de la néomycine **en raison de sa toxicité.**

D' BOUHIDEL



## PHARMACOCINETIQUE

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## PHARMACOCINETIQUE

- ❖ Produits très polaires, non résorbés, non métabolisés, ils sont éliminés **par filtration glomérulaire**.
- ❖ Leur **demi-vie est courte (2h)** mais très dépendante de la fonction rénale.
- ❖ En cas d'insuffisance rénale, **une adaptation de posologie** sera donc nécessaire en fonction de la **clairance de la créatinine**.
- ❖ Leur diffusion est extracellulaire.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## PHARMACOCINETIQUE

- ❖ Les concentrations tissulaires sont **en général plus basses que les concentrations plasmatiques**, sauf dans les **liquides pleuraux ou synoviaux** ou **dans le placenta**.
- ❖ La diffusion est **pratiquement nulle dans le liquide céphalo-rachidien (même inflammatoire)** ou dans les **tissus adipeux**.
- ❖ Ils s'accumulent dans le **cortex rénal** et l'**oreille interne** d'où **leur toxicité**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## PHARMACOCINETIQUE

	Administration	Excrétion urinaire (%)	Liaison protéique (%)	Vol. Distribution (l/kg)	Demi-vie (h)	Cp max (mg/l)	Cp résiduelle (mg/l)
amikacine	IM, IVente	>90	<10	0,3	2-3	20-30	<5
siséptiacine	IM, IVente						
gentamicine	IM, IVente	>90	<10	0,3	2-3	5-10	<2
hibitamicine	IM, IVente						
néomycine	topique	(non pertinent : diffusion supposée nulle)					
netilmicine	IM, IVente	80-90	<10	0,2	2-3	5-12	<3
spectinomycine	IM, IVente						
siséptomycine	IM, IVente	50-60	48	0,25	2-3		
tobramycine	IM, IVente	>90	<10	0,33	2-3	5-10	<2

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## SOURCE DE LA VARIABILITE

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## SOURCE DE LA VARIABILITE

- ❖ Les indications des aminosides **doivent être documentées**.  
L'élimination est **ralentie chez le nouveau-né et le prématuré**.
- ❖ Les traitements prolongés ou les **traitements itératifs** par les aminosides **augmentent leur toxicité**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## SITUATIONS A RISQUES OU DECONSEILLES

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## SITUATIONS A RISQUE OU DECONSEILLES

- ❖ Allergie aux aminosides
- ❖ Myasthénie

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## PRECAUTIONS D'EMPLOI

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## PRECAUTIONS D'EMPLOI

- ❖ La surveillance doit être renforcée chez les sujets présentant des **anomalies vestibulaires ou auditives**.
- ❖ Chez l'**insuffisant rénal**, la posologie doit être adaptée en fonction de la clairance rénale et ajustée à l'**aide des dosages sériques**. En cas d'intervention chirurgicale, l'anesthésiste doit être informé de ce type de traitement.
- ❖ L'emploi des aminosides est **déconseillé pendant la grossesse** en raison du risque d'**atteinte cochléo-vestibulaire du fœtus**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL



## EFFETS INDESIRABLES

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

- ❖ Les aminosides sont **néphrotoxiques** et **ototoxiques**.
- ❖ L'élimination des aminosides de l'oreille interne et du cortex rénal est lente et fonction du gradient de concentration avec le plasma.
- ❖ Leur toxicité est favorisée par les traitements **de plus de 5 jours**, **le grand âge** et **évidemment l'insuffisance rénale**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

- ❖ L'accumulation dans le tube contourné proximal conduit à une **réduction de la filtration glomérulaire** responsable d'une augmentation de la créatinémie.
- ❖ Cette toxicité **est souvent réversible** parce que les cellules proximales sont capables de régénérer. Elle est **potentialisée** lorsqu'on utilise des associations avec **d'autres néphrotoxiques**.

D' BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

- ❖ L'accumulation dans l'oreille interne détruit progressivement les cellules ciliées de la cochlée ce qui peut conduire à **une surdité définitive** ou **provoquer des acouphènes**.
- ❖ Elle détruit aussi les cellules ciliées des canaux semi-circulaires d'où **ataxie, vertiges et troubles de l'équilibre**.
- ❖ Interactions médicamenteuses avec les médicaments **néphro** ou **ototoxiques**. Les aminosides **potentialisent les médicaments de la plaque motrice** (curarisants, myorelaxants, anesthésiques généraux).

D' BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

Nature de l'effet	Gravité	Fréquence	Pour en savoir plus
Néphrotoxicité	Grave	3-11%	A
Alcoolisme de la VIII paire crânienne			
1) Vestibulaire	Modérée ou grave	10%*	B
2) Cochléaire	Modérée ou grave	20%*	B
Atteinte neuromusculaire	potentiellement létale	obs	C

D' BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

A - Néphrotoxicité	
Nature de l'effet	Insuffisance rénale à durée conservée
Facteurs de risques :	
Étiologique	Insuffisance rénale aiguë
Facteurs de risques :	
Étiologique	Septicémie, déshydratation, hyperthermie
Pharmacologique	Dose, dose cumulée, durée du traitement
Traitement préventif par aminosides *	
Méthode diagnostique	Clairance créatinine
Prévention	Éviter de cumuler les facteurs de risque
Suivre les autres traitements néphrotoxiques	
Dosage plasmatique des aminosides	
Traitement	
Antidote pharmacologique	
Arrêt des aminosides	

D' BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

B - Atteinte de la VIII <sup>e</sup> paire crânienne		Remarque : ces lésions sont irréversibles
Nature de l'effet		
1) Vestibulaire	vertiges, nausée, nystagmus	Peuvent passer inaperçus chez le malade âgé
Peuvent être très invalidantes		
2) Cochleaire	acouphènes, baisse de l'acuité auditive	Peuvent passer inaperçus car compensés par une baisse de perception des fréquences aigües en dehors du spectre sonore normal
Facteurs de risques :		
Les mêmes que pour la néphrotoxicité + Hypoacousie sensorielle		Remarque : on peut trouver des résidus d'aminosides dans le cochlée des mois après le traitement
Facteur génétique		Remarque : On a décrit des mutations des gènes codant pour ribosome (23rRNA : asis, moye-ori) à l'origine d'une susceptibilité à l'ototoxicité des aminosides, transmises par les femmes
Méthode diagnostique	Audiogramme et facteurs de risque	

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## EFFETS INDESIRABLES

Traitement	Hypocousoie et surdité NON APPAREILLABLE
Prévention	Eviter en particulier les facteurs de risque
	Eviter les autres traitements néphrotoxiques et ototoxiques
	Dosage plasmatique des aminosides
C - Atteinte neuromusculaire	
	Potentialisation des neuromus
	=> risque d'arrêt respiratoire en post-opératoire
Facteurs de risques	actes respiratoires
	myasthénie
	période immédiatement post-opératoire
	application sur les séreuses
Traitement	anticholinestérasiques (pyostigmine)

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## SURVEILLANCE DES EFFETS

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

## SURVEILLANCE DES EFFETS

- ❖ Les indications sont **contrôlées par l'antibiogramme** et **l'efficacité par la clinique**. Leur posologie doit être adaptée à la clairance rénale.
- ❖ Dans les infections les plus sévères, les **dosages plasmatiques au pic** permettent de vérifier que les **concentrations efficaces sont atteintes**.
- ❖ A l'inverse, les concentrations résiduelles évaluent la qualité de l'élimination et par **conséquent le risque toxique**.

D<sup>r</sup> BOUHIDEL

**MERCI DE  
VOTRE ATTENTION**