

**Faculté de Médecine d'Annaba
Département de Pharmacie
Laboratoire de Pharmacologie**

Les inhibiteurs de la synthèse protéique et du métabolisme bactériens

Cours destiné aux étudiants en 3^{ème} année médecine dentaire

2019-2020

Dr MAKHLOUF.A

Plan du cours

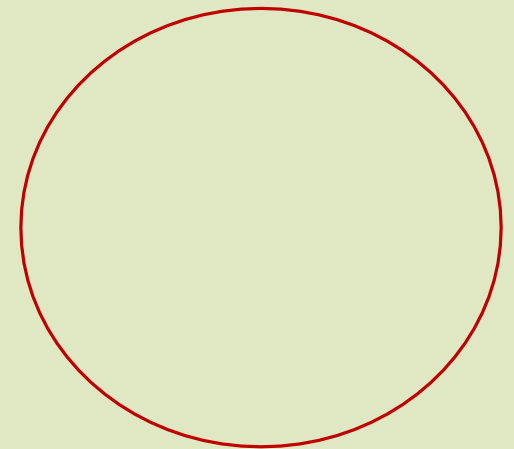
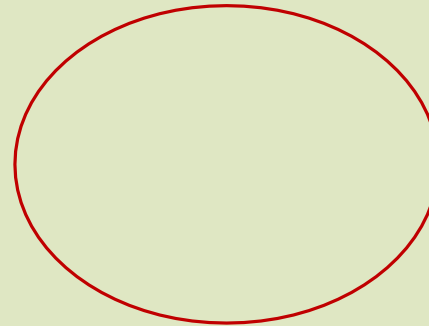


Les inhibiteurs de la synthèse protéique

Les inhibiteurs du métabolisme
bactérien

Introduction

Schema du mode d'action
des principales familles d'antibiotiques



Les inhibiteurs de la synthèse protéique



Mécanisme d'action

ELONGATION

macrolides, lincosamides, streptogramines
kétolides

SO

S

| site A | (Amino
Acide)

LIAISON AA-tRNA
phenicoles

(Peptide) **site p** **1---**
1 **++**

ELONGATION

+

ERREURS de LECTURE
aminoglycosides

30
5

INITIATION

oxazolidinones

LIAISON AA-tRNA
tetracyclines

Mécanisme d'action

Famille d'ATB

Mécanisme

Macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines, kétolides)

Se lient de façon réversible à la sous-unité 50 S des ribosomes, 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.
Bactériostatiques ou bactéricides*

Tétracyclines

Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur le ribosome bactérien (sous unité 30 S), perturbant l'attachement du complexe ARNt-AA sur le ribosome et inhibition des systèmes enzymatiques bactériens par chélation des cations divalents (notamment Mg^{2+}).
Bactériostatiques.

Phénicolés

Inhibition de la liaison des ARNt-AA et de la peptidyltransférase
Bactériostatiques

Mécanisme d'action

Famille d'ATB

Mécanisme

Aminosides*

**Se fixent à la sous-unité 30s des ribosomes (cible primaire), mais aussi sur la sous-unité 50s (cible secondaire) et altèrent le métabolisme glucidique.

Il en résulte :

- création d'erreurs dans le décodage des codons traduits par le ribosome : altération de la synthèse protéique.
- altération de la membrane cytoplasmique.
- libération de K^+ , de nucléotides et de protéines

Cette accumulation d'erreurs dans les protéines synthétisées va entraîner une désorganisation de la membrane bactérienne et entraîner la perte de son intégrité fonctionnelle.

Bactéricides.

Oxazolidinones

Se lient à 50S et empêchent la formation du complexe d'initiation

Molécules

Famille d'ATB

Principales molécules

Macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines, kétolides	Érythromycine, Clarithromycine, Roxithromycine, Azithromycine, Dirithromycine, Josamycine, Spiramycine. Lincomycine, Clindamycine. Pristinamycine Télithromycine
Tétracyclines	Tétracycline, Oxytétracycline, Métacycline, Lymécycline, Doxycycline, Minocycline.
Phénicolés	Chloramphénicol, Thiaphénicol
Aminosides	Gentamicine, Streptomycine, Néomycine, Framycétine, Tobramycine, Amikacine, Spectinomycine
Oxazolidinones	Linézolide

Spectre d'activité

Famille d'ATB	Spectre d'activité
Macrolides et apparentés (lincosamides, synergistines, kétolides)	Actifs surtout sur les bactéries Gram+ Staphyocoques méti-S, Streptocoques, gonocoques. Germes responsables d'infections intracellulaires legionella, Chlamydia, Mycoplasma), Neisseria gonorrhea et meningitidi, Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, Bordetella pertussis, Corynebactérium diphteriae, Borellia, Leptospire, Rickettsies, Tréponèmes, Toxoplasmes. Résistance des entérobactéries, entérocoques et du bacille pyocyane.
Tétracyclines	Spectre large: cocci à Gram positif et à Gram négatif, aérobies et anaérobies, et aux bacilles à Gram positif et à Gram négatif (Brucella, Pasteurella, Chlamydiae, gonocoques, tréponème, leptospire, méningocoques).
Phénicolés	Spectre large (Gram + et Gram -).
Aminosides	Spectre large: staphylocoques méti-S, bacilles Gram- (entérobactéries), bacilles Gram+ aérobies (Listeria), Gonocoque (Spectinomycine).
Oxazolidinones	Spectre étroit: bactéries aérobies Gram + (entérocoques, streptocoques, staphylocoques y compris méti-R) et quelques germes anaérobies.

Pharmacocinétique

Famille d'ATB

Propriétés pharmacocinétiques

Macrolides
et apparentés
(lincosamides,
synergistines,
kétolides

Biodisponibilité variable (Erythromycine 20-60% ; Clarithromycine 55%)
Bonne diffusion tissulaire (pulmonaire, hépatique, splénique, amygdalien, prostatique).

Importante diffusion dans les tissus de la cavité buccale et dans l'os alvéolaire.

Bonne diffusion intracellulaire (polynucléaires et macrophages).
Diffusent peu dans le LCR; traversent la barrière placentaire et se concentrent dans le lait maternel.

Élimination hépatique (sous forme de métabolites et intacts par la bile où ils se concentrent de manière importante → utilisation ds les infections biliaires).

Élimination rénale faible (10% des produits).

Élimination salivaire (mise à profit dans les infections dentaires).

Oxazolidinones

Excellente BD par voie orale.

Bonne diffusion tissulaire.

Élimination rapide par voie rénale et métabolisation hépatique.

Pharmacocinétique

Famille d'ATB

Propriétés pharmacocinétiques

Tétracyclines

Bonne résorption par voie orale, fortement compromise par la présence d'ions Ca^{2+} (médicaments ou produits laitiers).
Bonne diffusion tissulaire (hépatique, splénique, osseux, dans l'appareil urogénital et respiratoire), leurs concentrations biliaires sont importantes.
La fixation dentaire peut provoquer une hypoplasie de l'émail si la calcification dentaire n'est pas terminée.
Diffusent peu dans le LCR, traversent la barrière placentaire et passent dans le lait.
Élimination mixte biliaire (avec cycle entéro-hépatique) et rénale.

Phénicolés

Bonne biodisponibilité

Aminosides

Pas d'absorption digestive donc non utilisés par voie orale.*
Utilisés par voie parentérale IM++ ou IV (péf); ou en aérosol (Tobramycine).
Importante diffusion ds les liquides biologiques (épanchements pleuraux, péricardiques, péritonéaux, synoviaux et au niveau bronchique).
Passent la barrière placentaire.
Faible diffusion cellulaire et tissulaire.
Tropisme rénal et cochléaire.
Élimination rénale (sous forme inchangée).

Indications cliniques

Famille d'ATB

Applications cliniques

Macrolides et apparentés

Infections génitales (prostatiques++), pneumopathies atypiques, digestives (ulcère), infections respiratoires en pédiatrie (diphtérie, coqueluche),

En odontologie, dans les infections de la cavité buccale, d'autant plus que ces produits se concentrent à l'intérieur des cellules. (en 1^{ère} intention).

Infections de la peau et des tissus mous, infections respiratoires et ORL (en alternative).

Tétracyclines

Brucellose, Rickettsioses, chlamydie (urogénitale ou pulmonaire), Pasteurellose.

En odontostomatologie: infections de la cavité buccale, notamment dans leur localisation osseuse; la prévention du risque infectieux en cas d'intervention chirurgicale buccodentaire chez le diabétique et le cardiaque valvulaire (2nd intention).

Indications cliniques

Famille d'ATB

Applications cliniques

Phénicolés

Largement abandonné en usage systémique en raison d'une toxicité médullaire marquée.

Utilisation en topique (collyres, par ex.)

Reste utilisé dans les pays à forte endémie d'infections à germes Gram (-) (*Salmonella*, *V. cholerae*), et pour les pathologies graves (fièvre typhoïde, méningite bactérienne, infections anaérobies, rickettsioses, brucelloses).

Aminosides

ATB précieux pour les infections sévères (communautaires ou nosocomiales), en cas de suspicion de germes multi-résistants.

En milieu hospitalier +++ (tjs utilisés en association).

Streptomycine: antituberculeux uniquement.

Oxazolidinones

En monothérapie uniquement dans les infections à Gram+, surtout en milieu hospitalier.

Effets indésirables

Famille d'ATB

Effets secondaires

Macrolides et apparentés

Intolérance digestive fréquente (nausées, vomissements, diarrhées et gastralgies).
Toxicité hépatique (rare).

Tétracyclines

Manifestations allergiques.
Troubles digestifs mineurs (nausées, diarrhées, épigastalgies).
Dyschromie dentaire (dents jaunes) ou hypoplasie de l'émail en cas d'utilisation au cours de la grossesse et chez les jeunes enfants de moins de 8 ans (CI absolues).
Photosensibilisation, troubles hématologiques, myasthénie, troubles neurologiques.

Effets indésirables

Famille d'ATB

Effets secondaires

Phénicolés

Myélosuppression réversible en cas de dosage élevé
Anémie aplasique chez les sujets prédisposés génétiquement
Anémie hémolytique en cas de déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase (méditerranéens et race noire).

Aminosides

Nephrotoxicité (Genta++)
Troubles auditifs (atteinte vestibulaire, atteinte cochléaire irréversible). (Amikacine++); peut toucher le fœtus si la mère est traitée pdt la grossesse (CI relative).
Toxicité neuromusculaire (effet curare-like) (CI en cas de myasthénie).

Oxazolidinones

Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées).
Candidoses au niveau des muqueuses.
Troubles hématologiques (anémie, thrombocytopénie).
Neuropathie.

Interactions médicamenteuses

Famille d'ATB

Interactions

Macrolides et apparentés

Ce sont **des inhibiteurs enzymatiques puissants du CYP3A4*** (Érythromycine+++).

De nombreuses associations médicamenteuses contre-indiquées ou à éviter (Théophylline, anticoagulants de type coumarinique, carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle, Digoxine, Phénytoïne, Simvastatine, Barbituriques...)

Tétracyclines

Action synergique: avec les antivitamines K (dont les effets anticoagulants peuvent être accrus par les tétracyclines).

Action antagoniste: par diminution de l'absorption des tétracyclines du fait de la formation de complexes, avec des cations bi et trivalents.

Rétinoïdes: CI absolue risque d'HTIC.

Interactions médicamenteuses

Famille d'ATB

Interactions

Phénicolés

RAS

Aminosides

Médicaments néphrotoxiques (Ex ciclosporine, vancomycine...).
Médicaments ototoxiques (Furosémide).
Curarisants.
NE JAMAIS ASSOCIER 2 AMINOSIDES.

Oxazolidinones

Inhibiteurs des monoamine oxydase A et B → beaucoup d'interactions et risque de syndrome sérotoninergique (antimigraineux, antiparkinsoniens, sympatomimétiques, vasopresseurs, neuroleptiques, antidépresseurs, antiémétiques...), et avec les aliments riches en tyramine (fromage, chocolat, banane...).

Les inhibiteurs du métabolisme bactérien

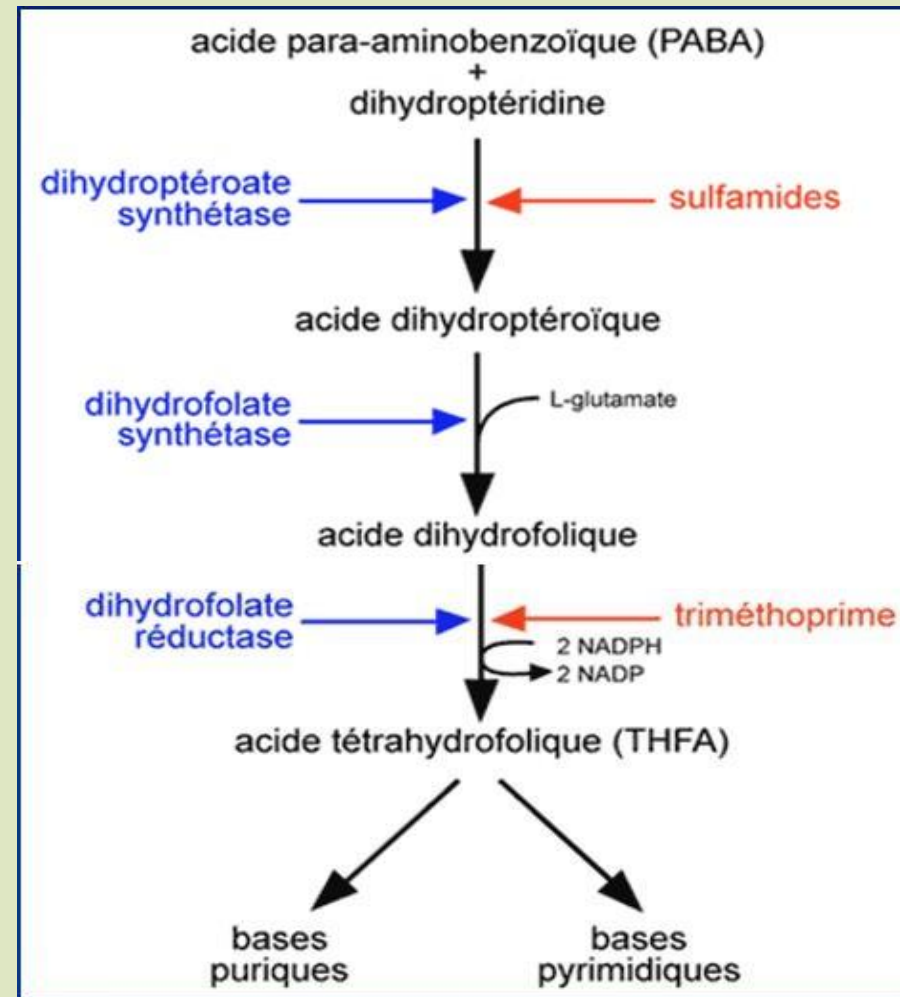
- **Inhibiteurs du métabolisme de l'acide folique**
- **Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques**

Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Sulfamides

➤ Mécanisme d'action:

Agissent par inhibition compétitive de la dihydroptéroase synthétase, enzyme de la voie métabolique de l'acide folique, en se substituant au PABA (par analogie structurale).
Sont bactériostatiques (mais peuvent devenir bactéricides à fortes concentrations).



Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Sulfamides

➤ Molécules:

Sulfadiazine, Sulfaméthoxazole, Sulfafurazole, Sulfadoxine, Sulfaméthizole, Sulfaguanidine, Sulfasalazine.

➤ Spectre

d'activité:

Spectre naturel très large: Cocci Gram + (staph, strepto); Cocci Gram – (méningocoque); Entérobactéries; bacts aérobies; bacts anaérobies; chlamydia; toxoplasmes...

De nombreuses résistances apparues → utilisation en association synergique avec des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase DHFR (**Triméthoprim**, **Pyriméthamine**).

Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Sulfamides

➤ Propriétés pharmacocinétiques:

Très bonne résorption digestive (BD 70-80%).

Importante diffusion tissulaire.

Importante liaison aux protéines plasmatiques (50-70%).

Passent la BHE (usage ds les méningites).

Passent la barrière placentaire et ds le lait maternel.

Élimination rénale (40-70% sous forme libre ds les urines) + métabolisme hépatique.

Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Sulfamides

➤ Indications:

En monothérapie:

Sulfaméthizole: infections urinaires basses.

Sulfasalazine: Infections intestinales.

Sels d'argent de sulfadiazine: brûlures.

En association:

Sulaméthoxazole + Triméthoprimine= Cotrimoxazole: Infections urinaires, respiratoires, gastro-intestinales, neuroméningées, endocardites, Toxoplasmose...

Sulfadoxine + Pyriméthamine: antipaludique.

Sulfadiazine + Pyriméthamine: Toxoplasmose.

Sulfisoxazole + Erythromycine: Otite moyenne aiguë de l'enfant.

Les inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Sulfamides

➤ Effets indésirables:

Troubles digestifs (NVD)
Troubles rénaux (calculs, coliques).
Toxicité hématologique ++
Troubles cutanés allergiques.
Photosensibilisation.

➤ Interactions médicamenteuses:

Méthotrexate
AVK, sulfamides hypoglycémiants
Ciclosporine
Phénytoïne

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Quinolones

➤ Mécanisme d'action:

Inhibent la réplication de l'ADN bactérien (cible enzymes de la classe des topoisomérases: ADN gyrase et topoisomérase IV)
Bactéricides.

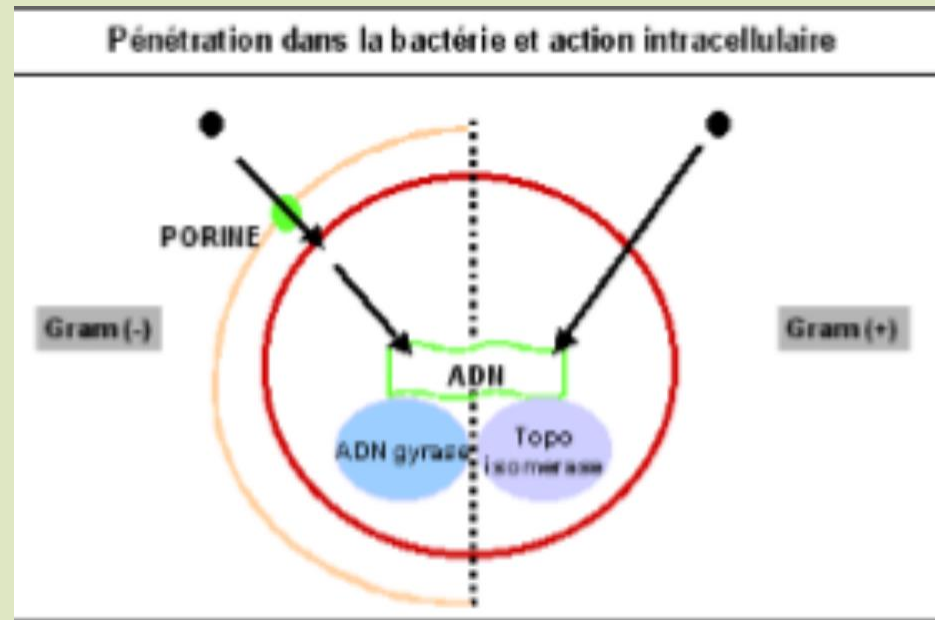


Molécules:

Quinolones de 1^{ère} génération: Ac nalidixique.

Quinolones de 2^{ème} génération (Fluoroquinolones de 1^{ère} génération: Ciprofloxacin, Norfloxacin.

Quinolones de 3^{ème} génération (Fluoroquinolones de 2^{ème} génération): Levofloxacin



Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Quinolones

➤ Spectre

d'action:

Spectre large (FQ de 2^{ème} G > FQ de 1^{ère} G).

Bacts Gram – (les 2 G); Bacts Gram + et anaérobies (FQ de 2^{ème} G).

➤ Pharmacocinétique:

Bonne absorption digestive, ralentie par l'alimentation et par les cations divalents (Ca^{++} ; Mg^{++} ...).

Bonne diffusion tissulaire et cellulaire.

Tropisme rénal

Élimination hépatique et/ou rénale

Inhibiteurs du CYP 450 1A2

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Quinolones

➤ Indications cliniques:

Infections urinaires ++

Infections génitales (gonocoque, chlamydia..)

Infections gastro-intestinales (Typhoïde, salmonellose...)

Infections respiratoires

Infections ostéo-articulaires

➤ Effets indésirables:

Troubles ostéo-articulaires (arthralgies, tendinopathies...)

Troubles cutanés (rash, photosensibilisation...)

Troubles digestifs (NVD) Troubles

neurologiques (vieux) Troubles

cardiaques (Moxiflo, LévoFlo)

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Quinolones

➤ Interactions médicamenteuses:

Médicaments neutralisants l'acidité gastrique (anti H₂, IPP, anti acides à base de sels d'Al³⁺ ou de Mg²⁺)

Préparations à base de fer.

Théophylline, anticoagulants oraux (inhibition du métabolisme).

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

5-nitro Imidazoles (Métronidazole)

➤ Mécanisme

d'action:

Action toxique sur divers constituants cellulaire notamment sur l'ADN, provoque la mort cellulaire.

Bactéricide.

➤ Spectre

d'action:

Antiparasitaire, antimycosique, actif sur les bactéries anaérobies strictes.

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

5-nitro Imidazoles (Métronidazole)

- **Pharmacocinétique:**
 - Bonne absorption par le tractus digestif (BD 80%).
 - Bonne diffusion dans la salive, le fluide gingival et les tissus buccodentaires.**
 - Volume de distribution très élevé.
 - Passé à travers la barrière placentaire et ds le lait maternel.
 - Élimination essentiellement rénale

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

5-nitro Imidazoles (Métronidazole)

➤ Indications

cliniques:

Infections anaérobiques sévères (septicémie, abcès du cerveau...)

Prévention des infections post-chirurgicales (chirurgie abdominale, gynécologique, osseuse...); colites pseudomembraneuses

Infections à germes anaérobies, responsables des lésions périodontiques et parodontales.

Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

5-nitro Imidazoles (Métronidazole)

➤ Effets indésirables:

Leucopénie

Manifestations digestives (goût métallique en bouche, langue noire, glossite, stomatite, muguet buccal...).

Coloration rouge-brun des urines.

➤ Interactions médicamenteuses:

Warfarine (accidents hémorragiques)

Alcool (effet antabuse).

Synergie: macrolides et lincosamides.

Cas particulier: l'association spiramycine-métronidazole dans le traitement des infections buccodentaires

Intérêts de l'association:

- Réduction posologique (d'environ 50% pour chaque constituant).
- Elargissement du spectre d'action (germes anaérobies pour la Spiramycine et germes aérobies pour le métronidazole).
- Synergie potentialisatrice.

Utilisée dans le traitement des infections aiguës, chroniques ou récidivantes telles qu'abcès dentaires, phlegmons, cellulites périmaxillaires, parodontites et dans la prévention des infections postopératoires.

Le spectre d'action de cette association qui englobe la plupart des germes aérobies et anaérobies de la cavité buccale, son excellente diffusion salivaire et tissulaire (gencive, os alvéolaire), sa tolérance et l'absence d'interactions médicamenteuses (à quelques exceptions près) en font un antibiotique de choix dans le traitement des infections buccodentaires et notamment les infections