



INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES
Université des Frères Mentouri CONSTANTINE 1



Pharmacologie spéciale

Chapitre 1: Les antibiotiques

D^r Torche S (Maître assistante)

D^r Bensegueni L (ex Maître assistante)

3^{ème} Année DV: 2019-2020

Objectifs

A la fin de ce cours l'étudiant sera capable de:

- Connaître les familles d'antibiotiques (ATB).
- Identifier le mode d'action de chaque famille.
- Savoir identifier les molécules de chaque famille.
- Connaître les associations possibles entre ces molécules.
- Connaître les règles d'utilisation des ATB.

1) Rappel historique

Plusieurs savants, tels **Pasteur** et **Joubert**, en **1877**, et **Vuillemin**, en **1889**, ont observé que certains micro-organismes en inhibaient d'autres combattaient telle ou telle maladie.

Le microbiologiste **Alexander Fleming** en **1929**, sur l'une de ses cultures de *Staphylococcus aureus*, contaminée par une moisissure : *Penicillium notatum*, observa que la bactérie ne poussait plus dans la zone où se développait la moisissure. Fleming soupçonna que celle-ci sécrétait une substance inhibitrice qu'il nomma Pénicilline. Il prouva par la suite que la Pénicilline n'était pas nocive pour l'homme et suggéra de l'utiliser comme antibiotique.

En **1939**, **Florey** et **Chain** purifièrent la pénicilline G et, avec **Abraham** et **Heatley**, démontrent ses vertus comme médicament.

Waksman S. passa au crible des milliers de microorganismes. Avec **Schatz** et **Bugie**, il découvrit la "**Streptomycine**" en **1944** dans des cultures de la bactérie *Streptomyces griseus*.

En **1948**, **Ehrlich** isola le "**Chloramphénicol**" à partir de *Streptomyces* et **Duggar** la Tétracycline.

Streptomyces se révéla une bactérie précieuse : elle est à l'origine de nombreux autres antibiotiques comme l'érythromycine (**1952**), l'Amphotéricine B (**1956**), la Vancomycine (**1956**), la kanamycine (**1957**), la Lincomycine (**1962**). En **1963**, c'est la Gentamicine qui fut extraite d'une moisissure

À partir de là, les chercheurs du monde entier n'eurent de cesse à trouver de nouveaux antibiotiques et de créer des variétés de semi-synthèse (tel le Chloramphénicol) à partir des souches existantes, ou de synthèse chimique (tels les Sulfamides, les Quinolones) dans le but d'une plus grande efficacité.

2) Définition d'un antibiotique

Les antibiotiques sont des substances d'origine naturelle, produites par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries), ou de synthèse chimique, qui, à très faible concentration ont le pouvoir d'inhiber la croissance, voire de détruire des bactéries ou d'autres micro-organismes sans intoxiquer l'hôte (cellules eucaryotes).

Le terme d'antibiotique dérive de celui d'antibiose (du grec anti «Contre» et bios «la vie»), il désigne une molécule qui détruit ou bloque la croissance des bactéries.

Dans le premier cas, on parle d'**antibiotique bactéricide** et dans le second cas d'**antibiotique bactériostatique**. Un même antibiotique peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée.

Le tableau.1 présente l'effet antibactérien de quelques antibiotiques :

Tableau.1: Effets antibactérien des antibiotiques

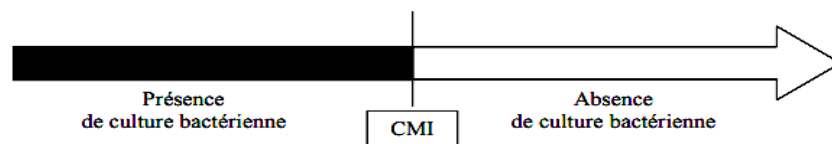
Classes d'antibiotiques à action	
Bactériostatique	Bactéricide
Macrolides	β -lactames
Sulfamidés	Quinolones
Tétracyclines	Aminoglycosides
Nitrofuranes	Nitroimidazoles
Phénicolés	Glycopeptides
	Polymyxines
	Synergistines
	Acide fusidique

La distinction entre les deux types d'action peut se faire en comparant *in vitro* la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) et la CMB (Concentration Minimale Bactéricide).

❖ Définition de la CMI

La CMI est la plus faible concentration d'antibiotique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une bactérie donnée, appréciable à l'œil nu, après une période d'incubation donnée

On peut représenter la CMI de la manière suivante :



❖ Définition de la CMB

Elle correspond à la plus faible concentration d'antibiotique capable de réduire de 99,99% d'une population bactérienne, autrement dit capable de donner un taux de survivant inférieur ou égal à 0,01% de la colonie initiale (une bactérie pour 10000 ensemencées).

** La CMI et la CMB sont voisines pour les antibiotiques bactéricides et éloignées pour les antibiotiques bactériostatiques

Implication clinique:

Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum important, et chez un animal dont les défenses immunitaires sont déficientes surtout chez les animaux âgés, on recommande classiquement de prescrire un antibiotique bactéricide plutôt que bactériostatique.

3) Spectre d'activité d'un antibiotique

En médecine vétérinaire, 50 antibiotiques ont reçu leur AMM, ils sont répartis en **11 familles**:

Bêtalactamines (sous familles: **Pénicillines et Céphalosporines**), **Aminosides**, Phénicolés, **Tétracyclines, Macrolides & apparentés**, Polypeptides, **Sulfamides, Quinolones**, Nitro-imidazoles, Dérivés des Nitrofuranes, Dérivés du noyau Benzyl-Pyrimidine.

On définit le spectre d'activité (ou d'action), pour un antibiotique donné, comme la liste des espèces microbiennes dont la majorité des souches s'avèrent sensibles.

Lorsque le spectre d'activité est limité à un certain nombre d'espèces bactériennes, il est dit "**étroit**", tandis qu'un antibiotique actif sur de nombreuses bactéries est dit "**à spectre large**".

Enfin, une bactérie insensible à un antibiotique est définie comme étant résistante.

Un antibiotique à spectre large agit sur un grand nombre de bactéries (sur les bacilles et coques gram + et gram -) (ex. Tétracycline, Phénicolés).(Tableau.2)

Un antibiotique à spectre étroit agit seulement sur les bacilles et coques gram+ ou gram- (ex. Pénicilline G, Macrolides).

Tableau.2: Spectre d'activité de quelques antibiotiques selon la nature de la paroi bactérienne

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Péni G	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fustidique	+	-

4) Mode d'action des antibiotiques

À la différence des antiseptiques et des désinfectants, les antibiotiques agissent en général de façon **très spécifique sur certaines structures de la cellule bactérienne**.

Cette grande spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à très faible concentration de l'ordre du $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ sur les bactéries, ils agissent en général de manière spécifique en bloquant une étape essentielle de leur développement, synthèse de leur paroi, de l'ADN, des protéines, production d'énergie...etc. (figure.1).

Ce blocage se produit lorsque l'antibiotique se fixe sur sa cible : une molécule de la bactérie qui participe à l'un de ces processus métaboliques essentiels. Cette interaction entre l'antibiotique et sa cible est très sélective, spécifique des bactéries.

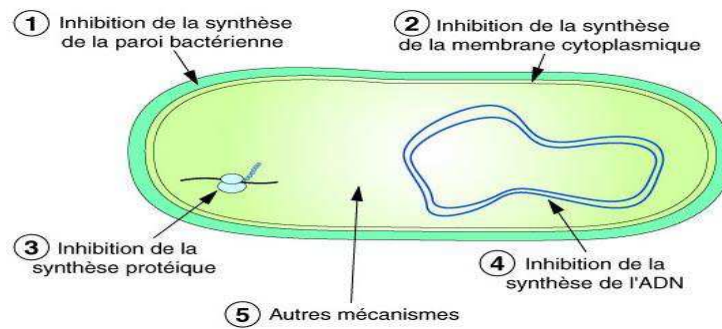


Figure.1: Mode d'action des antibiotiques

4.1. Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne

C'est la mode d'action des bêta-lactamines (sous familles: Pénicillines et Céphalosporines).

L'action de ces antibiotiques est portée par leur noyau bêta-lactame. En effet, ce noyau possède une très forte affinité pour le site catalytique des PLP (Protéines de Liaison à la Pénicilline), enzymes essentielles de la synthèse et du remodelage du peptidoglycane (la Muréine) de la bactérie.

Les PLP sont des transpeptidases, enzymes qui interviennent dans la stabilisation du peptidoglycane en formant les liaisons inter-peptidoglycane. Le peptidoglycane est le constituant principal de la paroi de toutes les espèces bactériennes et une inhibition de sa synthèse entraîne la mort de la bactérie par choc osmotique. De ce fait, les inhibiteurs du peptidoglycane possèdent une activité bactéricide.

Remarque:

Les bactéries ont acquis la capacité de produire des **bêta-lactamases** (enzymes hydrolysant les bêta-lactamines: pénicillinases ou céphalosporinases selon qu'elles détruisent préférentiellement pénicillines ou céphalosporines) depuis des millions d'années. Ces enzymes, très apparentées aux PLP, sont produites dans l'environnement, par certaines colonies bactériennes ou champignon pour réguler le métabolisme de la paroi bactérienne, mais surtout pour se protéger contre la production de bêta-lactamines (c'est l'antibio-résistance).

4.2. Antibiotiques inhibiteurs de la membrane cytoplasmique

En raison de la similitude entre les membranes des cellules bactériennes et des cellules eucaryotes, les antibiotiques actifs sur la membrane sont toxiques et seul un nombre restreint de molécules a trouvé une utilisation thérapeutique.

Les Polymyxines : Polymyxine B et Polymyxine E (colistine), sont constituées d'un polypeptide cyclique et d'un acide gras. Par leur extrémité hydrophobe, ces antibiotiques pénètrent à l'intérieur de la membrane et s'incorporent à la couche lipidique alors que l'extrémité hydrophile reste orientée vers l'extérieur. Il en résulte une désorganisation de la structure membranaire ce qui provoque la mort de la cellule.

4.3. Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des protéines

Ce sont les composés les plus nombreux. Les ATB agissent en inhibant ou en perturbant certaines étapes des biosynthèses essentielles à la vie bactérienne en se fixant sur les ribosomes, les sous unités

30S (ex: **Aminosides, Tétracycline**) ou 50S (ex: **Macrolides et phénicolés**), ce qui perturbe la synthèse protéique.

4.4. Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et de leurs précurseurs

On distingue des antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN et d'autre part sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs:

- ✓ **La Rifamycine** agit en bloquant l'ARN polymérase
- ✓ **Les Quinolones** inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe "ADN-gyrase" en empêchant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien
- ✓ **Les Sulfamides** agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques. Leur spécificité d'action provient du fait que les eucaryotes ne synthétisent pas d'acide folique.
- ✓ **Les Diaminopyridines** inhibent la réduction de l'acide folique en tirant partie de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes.
- ✓ **Dérivés des Nitrofuranes** agissent en perturbant la réplication de l'ADN
- ✓ **Les Nitroimidazoles** agissent en inhibant la synthèse des acides nucléiques entraînant la mort rapide de la bactérie.

4.5. Antibiotiques inhibiteurs des voies métaboliques

Chez les procaryotes, le métabolisme procède de voies très variées, car ils ont acquis une capacité d'adaptation à la vie dans des milieux nutritifs et des conditions de survie très différents des eucaryotes. Malgré ce fait, le nombre de molécules d'antibiotiques agissant à ce niveau et utilisables en clinique est très réduit.

4.6. Antibiotiques anti-anaérobies

Certaines bactéries sont capables de vivre en anaérobie en utilisant des voies d'oxydoréduction indépendantes de l'oxygène, et peuvent atteindre des niveaux de potentiel redox nettement plus bas que chez les eucaryotes. Ceci permet l'activation métabolique spécifique de certaines molécules, comme les Nitroimidazoles, et leur confère un effet particulier sur ces organismes (et d'autres parasites anaérobies).

Les modes d'action sont très nombreux. Il est important de les connaître car ils permettent de comprendre les mécanismes de résistances naturelle et acquise des bactéries.

5) Classification des antibiotiques

La classification des antibiotiques peut se faire selon:

- ✓ Leur origine (naturelle, artificielle...)
- ✓ Leur structure chimique (dérivés d'acides aminés, hétérosides, polycycliques)
- ✓ Leur spectre d'activité (bactéricide, bactériostatique)
- ✓ Leur mode d'action (sur la paroi, la synthèse des protéines, d'ADN.)

Nous adopterons la classification selon le mode d'action.

5.1. ATB agissant sur la paroi: famille des bêta-lactamines

❖ Généralités

- ✓ Les β-lactamines sont des molécules bactéricides ayant la particularité de toutes posséder un noyau bêta-lactame dans leur structure chimique.
- ✓ Il s'agit d'une large famille d'antibiotiques la plus utilisée en antibioprophylaxie et en antibiothérapie, elle est composée de plusieurs sous-classes parmi lesquelles les dérivés de la pénicilline et les céphalosporines.
- ✓ Ces molécules exercent leur effet antibiotique sur les germes possédant une paroi riche en peptidoglycane et sont sans effet sur les organismes dépourvus de paroi (Mycoplasmes).

5.1.1. Les Pénicillines

❖ Classification

Les pénicillines sont des molécules à caractère acides, elles se classent selon leur spectre d'action :

1. Pénicillines à **spectre étroit sensibles** aux bêta-lactamases
2. Pénicillines à **spectre étroit résistantes** aux bêta-lactamases
3. Pénicillines à **large spectre sensibles** aux bêta-lactamases
4. Pénicillines à **large spectre sensibles aux bêta-lactamases ayant des spectres étendus**
5. Pénicillines à **large spectre protégées contre les bêta-lactamases** (pénicillines potentialisées).

1) Les Pénicillines à spectre étroit sensibles aux bêta-lactamases

Les Pénicillines de cette classe sont actives contre de nombreuses bactéries gram+ (Streptocoques, *Neisseria meningitidis*) mais contre un nombre limité de bactéries Gram(-) non producteurs de Bêta-lactamases. Elles sont sensibles à l'hydrolyse par les Pénicillinases staphylococciques sécrétées par les bactéries à Gram (-).

Ce groupe comprend :

1) Les Pénicillines G "Benzyl-pénicillines"

- Effet immédiat: sel sodique et sel potassique ex: PéniG-sodique.
- Effet retard: sel de benzathine : Benzylpénicilline + Benzathine : Extencilline (ND)
- Effet semi-retard: sel de procaine : Pénicilline-procainée : Procilline (ND)

2) La Pénicilline V : Phénoxyéthyl-Pénicilline : Oracilline (ND)

3) La Phénéthacilline: Bronchocilline (ND)

❖ Propriétés pharmacologiques et indications:**➤ Pénicilline G: Benzyl-pénicilline****• Pharmacocinétique**

La résorption par la voie orale de la pénicilline G est nulle. En effet, elle est rapidement dégradée par hydrolyse dans l'estomac à pH acide avant même de parvenir dans la circulation générale, d'où une biodisponibilité orale très faible (< 30%). Par conséquent, la pénicilline G n'est pas administrable par la voie orale.

La résorption de la pénicilline G par la voie parentérale est complète. Elle est variable en fonction de la forme chimique (sel alcalin ou sel organique).

Les solutions aqueuses de **sels alcalins** de la pénicilline G (exemple : benzylpénicilline sodique), très hydrosolubles, diffusent facilement permettant une résorption rapide de l'antibiotique. En effet, des concentrations plasmatiques maximales sont obtenues au bout de 30 minutes de leur administration conférant ainsi une action immédiate.

Les sels organiques (sels de procaïne et de benzathine) libèrent la pénicilline G lentement et exercent un effet prolongé dans le temps. On parle d'effet semi-retard ou retard.

L'action semi-retard du sel de procaïne se poursuit environ 12 heures. Et surtout élimine l'action douloureuse de la Pénicilline au point d'injection. Ceci permet d'espacer les injections par rapport au sel sodique à effet immédiat.

Le sel de benzathine (benzathine benzylpénicilline) libère la pénicilline G d'une manière encore plus lente. Cette libération se poursuit 2 à 3 semaines après son administration par la voie générale.

Toutefois, les concentrations sanguines atteignent rarement les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I). Ce sel n'est utilisé en médecine vétérinaire que par la voie locale pour la prévention contre certaines maladies bactériennes. IL est parfois associé au sel de procaïne.

En pratique, on utilise une association de sel alcalin et de sel organique (association de benzylpénicillate de sodium et de procaïne. Association de benzylpénicillate de benzathine et de procaïne), permettant ainsi d'obtenir une pénicillémie efficace dès la première heure et de la maintenir au moins pendant 24 heures.

La diffusion de la péni G est essentiellement extracellulaire. Sa demi-vie plasmatique est courte (1 à 2 heures).

La pénicilline G s'élimine principalement par la voie rénale, à raison de 80%, sous forme inchangée par sécrétion tubulaire active. Ceci explique son utilisation en thérapeutique, en particulier dans le traitement des infections urinaires.

• Indications

On utilise la pénicilline G en monothérapie pour:

- ✓ les infections de la sphère ORL (angines à streptocoques)
- ✓ les pneumonies à pneumocoques ou à germes anaérobies
- ✓ les méningites à méningocoques ou à pneumocoques
- ✓ et les infections urinaires.

- **Effets indésirables ou toxiques**

Chez l'animal traité, on distingue certains effets indésirables :

- Un déséquilibre de la flore caecale et des réactions allergiques

1) L'administration de la pénicilline G par la voie intramusculaire ou sous-cutanée, entraîne chez le **cobaye** et le **hamster** un déséquilibre de la flore caecale (flore à Gram+) ce qui est à l'origine d'une entérocolite dysentérique mortelle en quelques jours chez ces espèces (Contre-indiqué).

2) Les réactions allergiques sont rares chez l'animal. Elles sont connues chez les bovins, les équidés et le chien. En revanche, chez l'homme les réactions allergiques sont fréquentes et peuvent être graves. Ces réactions allergiques se traduisent par de l'urticaire, prurit, choc anaphylactique avec collapsus cardio-vasculaire et œdème aigu du poumon.

Cette allergie est due à l'inactivation (métabolisation) par l'organisme des pénicillines.

NB. : Le cheval est particulièrement sensible à la procaine présente dans la composition de certaines préparations à base de pénicilline (pénicilline-procaine).

**La présence de traces de pénicilline G dans le lait entraîne des effets défavorables dans les industries laitières de fermentation (yaourt, fromage...etc.). Les résidus de pénicillines susceptibles d'être présents dans les denrées alimentaires d'origine animal présentent un certain danger pour le consommateur. Le risque d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité chez un individu préalablement sensibilisé est à priori possible.

La dose déclenchant l'allergie = 15 UI Pénicilline G.

➤ **Pénicilline V**

Molécule stable en milieu gastrique acide, utilisée par la voie orale. Sa Biodisponibilité est de 50 à 60% de la dose administrée. Son élimination est urinaire.

Les pénicillines des groupes G et V présentent un spectre étroit. Elles sont principalement actives sur les bactéries à Gram+, notamment, sur les coques (streptocoques) et les bacilles Gram+. La majorité des bactéries à Gram- sont naturellement résistantes à l'exception de *Pasteurella multocida* et *Fusobactérium necrophorum* par sécrétion de β lactamases.

➤ **Phénéthacilline :**

-ATB ayant une affinité particulière pour le tissu broncho-pulmonaire (indiqué dans les affections respiratoire).

- Retrouvé à des taux élevés dans le lait sous forme active (indiqué dans les mammites).

2) Pénicillines à spectre étroit résistantes aux β -lactamases

Les molécules stables en milieu acide de ce groupe sont:

- 1) **Pénicillines M: La Méthicilline** (Peni-staph: ND) et **la Nafcilline** (préparations parentérales), **Isoxazolyl pénicilline** : ex **Oxacilline**: BRISTOPEN (ND) et Cloxacilline: ORBÉNINE
- 2) **La Flucloxacilline**

Les pénicillines du groupe M, sont moins actives sur les bactéries à Gram+. Leur spectre est limité aux staphylocoques producteurs de β lactamases.

Toutes les pénicillines de ce groupe présentent en général deux avantages sur la pénicilline G : elles sont actives par voie orale et résistent aux Béta-lactamases staphylococciques. Cela explique leur intérêt tout particulier dans le traitement des staphylococcies cutanées profondes chez le chien, traitement nécessairement long (3 semaines à 1 mois au minimum), d'où l'intérêt de l'administration orale et à fortes doses (40mg/kg).

Les pénicillines du groupe M (Oxacilline et Cloxacilline), sont également indiquées dans le traitement local des mammites streptococciques et staphylococciques des vaches laitières, dans les infections à staphylocoques sensibles, notamment dans les infections respiratoires, rénales, urogénitales, osseuses, articulaires et dans les endocardites.

3) Pénicillines à large spectre sensibles aux bêta-lactamases

Les Pénicillines de cette classe ont en général trois avantages sur la pénicilline G : elles sont actives par voie orale, elles présentent un spectre d'activité large, étant actives à la fois sur les bactéries à Gram (+) et à Gram (-), enfin elles résistent aux β -lactamases sécrétées par les bactéries à Gram(-).

Ce groupe comprend:

Les Aminopénicilline: pénicilline A

- **Ampicilline**: Peni A, Totapen (ND..)
- **Amoxicilline** (ou Hétacilline): Amoxil, Clamoxyl (ND..)

Ces deux ATB sont utilisés avec succès en petite clinique chez les carnivores et en pédiatrie. Elles possèdent un cycle entéro-hépatique important (élimination biliaire), ce qui explique leur persistance assez longue dans l'organisme et par conséquent, leur toxicité digestive démontrée chez certains rongeurs.

Les pénicillines du groupe A sont indiquées dans les infections provoquées par des bactéries à Gram+ et à Gram-, notamment dans le traitement générale des septicémies, des infections digestives, respiratoires et urinaires (colibacillose) et cutanées (avec association à l'acide clavulanique). Elles sont également indiquées dans le traitement local des mammites dues à des bactéries à Gram+ et à Gram-.

L'**Amoxicilline**, bien absorbée par voie digestive en présence et en absence d'aliments, est l'antibiotique de ce groupe le plus prescrit.

Remarque:

- Certaines formes galéniques retard comme l'Amoxicilline longue action permettent d'espacer les administrations toutes les 36 à 48 heures ; elles présentent l'inconvénient de ne pas toujours être bien tolérées au point d'injection
- Les pénicillines du groupe A et M sont utilisées dans un cadre prophylactique dans l'élevage industriel du veau et de la volaille pour la prévention de certaines maladies bactériennes à germes sensibles.

Attention!

Les pénicillines A sont formellement contre indiquées chez le lapin et d'une manière générale chez les lagomorphes, ainsi que chez le cobaye et le hamster, en raison d'un risque d'entérocolite dysentérioriforme mortelle.

4) Pénicillines à large spectre sensibles aux bêta-lactamases ayant des spectres étendus:

Les exemples de cette classe comprennent:

1. **Carboxypénicillines:** Carbénicilline, Ticarcilline
2. **Uréidopénicillines:** Azlocilline, Mézlocilline.
3. **Pipérazine pénicillines:** Pipéracilline

Le spectre d'action de ces dérivés, Ticarcilline, Mézlocilline et Pipéracilline, s'étend à plusieurs bacilles à Gram négatif: *Pseudomonas aeruginosa* (pyocyanique), *Proteus*, *Enterobacter*. Ils sont présentés seulement sous forme injectable par voie intraveineuse et sont utilisés en milieu hospitalier. Ces composés sont réservés à la médecine humaine.

5)Pénicillines à large spectre protégées contre les bêta-lactamases (pénicillines potentialisées)

Les exemples de cette nouvelle approche chimiothérapique concernent l'Amoxicilline ou la Ticarcilline associée à l'acide clavulanique, l'ampicilline associée au Sulbactam ainsi que la Piperacilline associée au Tazobactam.

1) L'amoxicilline ou la ticarcilline + l'acide clavulanique:

- Amoxicilline + acide clavulanique (AUGMENTIN®, SYNULOX ND)
- Ticarcilline +Acide clavulanique (CLAVENTIN ND)

2) L'ampicilline+ Sulbactam**3) Pipéracilline+ Tazobactum (Tazocilline ND) : très peu utilisé**

L'Acide clavulanique, le sulbactum et Tazobactum sont des inhibiteurs de β -lactamases staphylococciques. Ces molécules, de structure voisine aux β -lactames lient de façon irréversible sur le site catalytique de l'enzyme " β -lactamase", empêchant son action ultérieure sur l'antibiotique (β -lactamine) co-administré. Cette association reste néanmoins à l'origine d'un certain nombre d'échecs thérapeutiques dans le traitement des staphylococcies cutanées profondes du chien.

5.1.2. Les Céphalosporines

Cette sous classe de bêta-lactamine est obtenue à partir de culture de *Céphalosporium acremonium* en 1948.

❖ Propriétés pharmacologiques:

- ✓ Ce sont des substances à caractère acide dotées d'une activité antibiotique bactéricide à spectre large (Gram (+) et (-)) avec faible intensité d'action que les pénicillines.
- ✓ ATB utilisés dans les infections résistantes à la Pénicillines et les sujets allergiques. Ils fournissent une excellente couverture antibiotique.

Remarque:

Les céphalosporines doivent être considérées en médecine vétérinaire comme des antibiotiques de seconde intention. Elles ne devraient être employées que dans des cas particuliers après échec d'une antibiothérapie plus classique.

❖ Classification et principales indications

Les céphalosporines sont classées en 4 générations en fonction de leur chronologie d'apparition en thérapeutique à laquelle correspond une activité antibactérienne particulière :

Première génération (Gram + surtout):

- Céfalexine (Rilexine ND)
- Céfapirine (Céfatar ND)
- Céfazoline (Cefovet ND)

Deuxième génération (spectre élargi vers les Gram -):

- Cefalonium (Cepravin ND)
- Céfuroxime

Troisième génération (spectre encore élargi vers les Gram -):

- Ceftiofur (Exenel ND)
- Céfopérazone (Pathozone ND)

Quatrième génération (Gram- et Gram+):

- Cefquinome (Cobactan ND)

La Céfalexine, le Céftiofur et la Cefquinome sont indiqués pour le traitement des septicémies, des infections générales : respiratoires, urinaires, osseuses, cutanées (staphylococcies cutanées), articulaires.

La molécule la plus utilisée en médecine vétérinaire chez les carnivores domestiques étant la Céfalexine.

La Céfalexine, la Céfazoline, la Céfopérazone, le Céfalonium et le Cefquinome sont indiqués pour le traitement local des mammites à germes sensibles à Gram+ et à Gram-.

❖ Pharmacocinétique

La résorption digestive de la plupart des céphalosporines est faible, par conséquent la voie parentérale est souvent préférée. A l'exception de la Céfalexine qui présente une résorption digestive rapide et complète.

La distribution des céphalosporines dans l'organisme est large. Elles se distribuent au niveau des tissus richement vascularisés (poumons, foie ...etc.). Par conséquent, elles peuvent être utilisées dans de nombreuses affections. Toutefois, elles ne traversent pas la barrière hémato-méningée.

Les céphalosporines subissent peu de biotransformations. Leur élimination est surtout rénale.

5.2. ATB agissant au niveau de la membrane cellulaire : Les polypeptides (polymyxines)

❖ Caractères généraux et principales molécules

- ✓ Les polymyxines sont des ATB bactéricides à spectre étroit; elles interagissent fortement avec les phospholipides de la membrane cellulaire bactérienne et perturbent radicalement sa perméabilité et sa fonction.
- ✓ Elles connaissent toutefois aujourd'hui un regain d'intérêt, pour le traitement d'infections nosocomiales à germes multi-résistants, car elles restent actifs sur les souches ayant développées des mécanismes de résistance aux classes d'antibiotiques conventionnels.

❖ Principales molécules :

- Polymyxine E (Colistine)
- Polymyxine B (usage locale exclusivement)

- ✓ Ces molécules sont en général mal tolérées, aussi bien chez l'homme que chez l'animal et réservées à l'utilisation locale (cutané, ophtalmique ou ORL: attention au tympan perforé).

5.3. ATB agissant sur la synthèse des protéines

5.3.1. Famille des Aminosides ou Amino-glucosides

❖ Caractères généraux

- ✓ Les aminosides sont doués d'une activité antibiotique bactéricide.
- ✓ Le point fort de leur spectre d'action porte sur les bactéries Gram (-) et la pluparts des Aérobie. Ils nécessitent de l'oxygène pour leur passage à travers la paroi bactérienne=> inefficaces sur les anaérobies.
- ✓ Les aminosides constituent une bonne association avec les β -lactamine (ex: β -lactamine + aminoside (Dihydrostreptomycine ou Kanamycine)), elle est synergique et bactéricide: la β -lactamine altère la paroi bactérienne, permettant alors la pénétration de l'aminoside puis la lyse de la bactérie.

❖ Pharmacocinétique:

- ✓ Ce sont des molécules basiques, chimiquement stables, très hydrosolubles qui franchissent très mal les membranes biologiques et ne sont pas résorbés par voie orale (utilisation par voie parentérale en IM).
- ✓ Diffusion rapide et importante dans les liquides biologiques et les tissus, faible dans le LCR sauf en cas de méningite.
- ✓ Ne sont pas bio transformés. Son élimination est principalement rénale (demi vie: 2 heures, en l'absence d'insuffisance rénale) sous forme active.

❖ Effets secondaires :

- ✓ Néphrotoxicité sauf la GENTAMYCINE : à proscrire chez l'insuffisant rénal.
- ✓ Ototoxicité surtout en cas de traitement prolongé et aux doses élevées.
- ✓ Blocage neuro-musculaire, allergie.

❖ Principales molécules

Streptomycine (nombreuses spécialités, origine naturelle)
Dihydrostreptomycine (nombreuses spécialités)
Gentamicine (Forticine *, origine naturelle)
Kanamycine (Kanacilline *)
Néomycine (nombreuses spécialités)
Spectinomycine (Spectam *)
Apramycine (Apramycine *, Apralan *)
Framycetine (Bieskadog*)

1) La Streptomycine

- ✓ Utilisée dans les infections à Staphylocoques, Streptocoques, Mycoplasmes, Mycobactéries
- ✓ Très utilisée dans le traitement des mammites streptococciques
- ✓ L'administration intra-utérine pour le traitement des endométrites est fréquente
- ✓ A proscrire chez certaines espèces : Chat (toxicité rénale)- Dindon- Pigeon

2) La Dihydrostreptomycine – DHS

C'est un dérivé simple de la Stréptomycine, utilisé particulièrement en Apiculture contre Bacillus et Streptococcus.

3) La Gentamicine

- ✓ C'est l'Aminoside le mieux toléré par le rein malgré l'élimination active de la molécule: exploitée dans les infections urinaires chez toutes les espèces.
- ✓ Chez les bétails elle est utilisée lors d'infections à Gram+, mycoplasmes, *Pseudomonas*.
- ✓ Comme la Néomycine et la Polymyxine, la Gentamicine est un ATB basique faible et hydrosoluble incapable de franchir la barrière membranaire, de ce faite, il reste concentré au site d'application (oculaire, auriculaire..) où leur activité peut s'exprimer sans perte par résorption (action locale sur les flores pathogènes et les sur-infections (*G- pseudomonas*)).

4) La Néomycine

- ✓ Exploitée dans les infections du TD (pas d'absorption à ce niveau: activité locale).
- ✓ Toxique pour le rein (pas de formes parentérales).
- ✓ Réservée aux traitements des affections locales (entérites, otites, dermites superficielle, conjonctivites, mammite) à germes sensibles, à cause de leur trop forte toxicité générale.

5) La Kanamycine

- ✓ C'est un parfait Aminoside pour les associations aux bêtalactamines.
- ✓ Elle possède un bon spectre et une bonne tolérance chez toutes les espèces.
- ✓ Utilisée contre les infections à staphylocoques, streptocoques, Pseudomonas sauf *aeruginosa* (septicémies, mammites, infections respiratoires et urinaires).

6) La Spectiniomycine

C'est un Aminoglycoside apparenté aux aminosides, caractérisé par une action bactériostatique et une toxicité faible, très utilisé en pathologie gastro-intestinale et respiratoire chez la volaille.

Elle est utilisée chez le bétail dans les infections à mycoplasmes et Gram-.

5.3.2. Famille des Tétracyclines : T4Cy

❖ Caractères généraux

- ✓ Les T4Cy, sont largement utilisées en médecine vétérinaire, ce sont des ATB de choix chez les carnivores et les ruminants.
- ✓ Leur activité antibactérienne est très élevée, elles se concentrent fortement dans la cellule bactérienne (action bonne sur les germes à localisation intracellulaire).
- ✓ Les T4Cy sont des antibiotiques bactériostatiques à spectre large, incluant la plupart des germes G+ et G- rencontrés en médecine vétérinaire, ainsi que les mycoplasmes, les chlamydie et les rickettsies.

❖ Principales molécules

Les T4Cy de première génération (Tétracyclines naturelles) :

- Tétracycline
- Oxytétracycline (Terramycine *, Tenaline*, Duphacycile*)
- Chlortétracycline (Auréomycine *): réservé à l'usage externe

Les T4Cy de deuxième génération (Tétracycline de semi-synthèse):

- Doxycycline (Ronaxan *)

❖ Pharmacocinétique :

- ✓ Absorption: résorption digestive incomplète (molécules chélateurs des cations notamment le calcium d'origine alimentaire (viande, lait) qui forme avec les tétracyclines des composés insolubles, non résorbables). Absorption améliorée par la Doxycycline.
- ✓ Diffusion: molécule liposoluble diffusent bien dans les milieux extra-cellulaire et intracellulaire sauf dans le SNC, LCR et les articulations.
- ✓ Elimination: cycle entéro-hépatique, élimination fécale, biliaire et par le lait.

❖ Indications :

- ✓ Usages généraux: septicémie, infections pulmonaires et digestives.

- ✓ Indications locales : oculaire, auriculaire, dermatologie, métrites et mammite chez la vache, les infections du pied.
- ✓ Maladies spécifiques: Leptospirose, Mycoplasmoses, Histomonose de la dinde (doxycycline)
- ✓ Largement utilisées dans l'élevage industriel (veau, volailles) à titre préventif ou curatif.
- ✓ Dose habituelle : 10-20 mg/kg

❖ **Effets secondaires et contre indications :**

- ✓ Les tétracyclines chélatent les ions calcium des os et des dents (malformation osseuse et dentaire: fragilisation - usure anormale).
- ✓ Les tétracyclines sont contre-indiquées chez les carnivores pendant les trois dernières semaines de gestation sous risque de dyscolorations et d'hypoplasies dentaires des dents lactéales, ainsi que chez les chatons et les chiots pendant les premiers mois en raison du risque d'atteinte des dents adultes. Cette toxicité dentaire serait inexistante avec la doxycycline.
- ✓ Leur absorption digestive est incomplète, une partie demeure dans l'intestin et peut provoquer des modifications de la flore saprophyte (troubles digestifs). Pour cela ils sont à proscrire chez les espèces à flore caecale fragile (Cheval, Lapin): Entéocolite dysentérique mortelle (cheval).
- ✓ Molécule néphrotoxique surtout chez les animaux âgés.
- ✓ En raison de leur nature huileuse, leur administration par voie IV est interdite (risque de thrombophlébite au site d'injection). L'injection IM ou S/C est douloureuse voire nécrosante (intolérances locales).

5.3.3. Famille des Macrolides

❖ **Caractères généraux**

- ✓ Antibiotiques bactériostatiques, à spectre étroit surtout dirigé vis-à-vis des bactéries à G+, germes intracellulaires (toxoplasmose, mycobactéries typiques) et pour certains composés vis-à-vis des pasteurelles.
- ✓ Remplacent les pénicillines en cas d'allergie. Ce sont des ATB très faiblement toxiques exploités dans les traitements prolongés.
- ✓ Les macrolides constituent un premier choix dans le traitement des infections respiratoires (causées par *Legionella*, *Mycoplasma* et *Chlamydia spp*) et digestif, pharyngite à Streptocoques chez les patients allergiques aux β -lactames, les chlamydioses, infections de la peau et des tissus mous.

❖ **Pharmacocinétique:**

- ✓ Les macrolides sont des composés liposolubles, basiques. Leur résorption digestive est rapide et complète (à l'exception de l'érythromycine, la plus instable, qui est partiellement dégradée dans l'estomac)
- ✓ Distribution intracellulaire et extracellulaire importante sauf dans le LCR, passage placentaire.
- ✓ Métabolisation hépatique (possibilité d'hépatotoxicité mais rare)
- ✓ Eliminations fécale et biliaire sous forme active, à forte concentration dans les sécrétions acides (lait de toutes les espèces, urine et salives des carnivores).

**** NB: Apparentés aux macrolides:** ATB apparentés aux macrolides stricts par leur activité antibactérienne et non par leur composition.

❖ **Principales molécules**

<ul style="list-style-type: none"> ➤ Macrolides strictes: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Erythromycine</u> (base, estocelate, thiocyanate) • <u>Spiramycine</u> (Suanovil*, Rovamycine) • <u>Tylosine</u> (Tylan *) • Josamycine (Alpacine*) • Tilmicosine (Micotil *) ➤ Apparentés aux macrolides: <ul style="list-style-type: none"> • <u>Staphylomycine</u> • Rifampicine (Rifaximine) • Lincosamides: <ul style="list-style-type: none"> Clindamycine (Antirobe *) Lyncomycine (Lincocine *) Pirlymicine (Pirsue*) • Pleuromutilines: Tiamuline (Cevamuline *) : entérocologie du lapin • Autres : Novobiocine, Acide fustidique

1)Tylosine

C'est le Macrolide **spécifiquement vétérinaire:**

- possède une bonne diffusion dans tous les tissus (même dans les œufs)
- molécule n'est relativement pas toxique.
- Pour les bovins: traitement des pneumonies, panaris interdigités, mammites, métrites, pneumonie contagieuse et nécrobacillose des veaux.
- Pour les moutons et chèvres: traitement des métrites à G+, agalactie contagieuse (formes aiguës et suraiguës), pleuropneumonies caprines.
- A administrer par voie IM ou IV lente. L'injection SC peut causer une irritation douloureuse avec une réaction locale/œdème.

➤ **A ne pas administrer chez les équidés (l'injection est fatale).**

2) Spiramycine

Très faiblement toxique elle est utilisée:

❖ Chez l'animal

Chez toutes les espèces et comme additif alimentaire chez les animaux de rente.

❖ Chez l'homme

Utilisé en cas de Toxoplasmose chez la femme enceinte et en prophylaxie de la méningite.

3) Erythromycine

- ✓ Bonne diffusion dans le TD : Formes orales possèdent une bonne action générale
- ✓ Bonne diffusion dans le parenchyme mammaire: Traitement de la mamelle par la voie générale

4) Tilmicosine

- ✓ Elle est utilisée pour traiter les pneumonies des ovins, des porcs et des bovins.
- ✓ Risques de toxicité cardiaque (chien, cheval, chèvre, cochon, primates)

5) Staphylomycine

ATB très utilisé en application locale et injections intra-mammaires dans les mammites staphylococciques.

6) Rifampicine

Molécule utilisée dans le traitement de la tuberculose, chez l'homme mais cet usage est interdit par la législation chez l'animal.

5.3.4. Famille des Phénicolés

❖ Principales molécules

- Chloramphénicol: Spectre large y compris sur Chlamidia et Rickettsia: Cysticat*,sogeval* (supprimé du marché en 1994 pour les animaux de rente)
-Thiamphénicol: usage local (Negerol* aerosol)
-Florfénicol (Nuflor*)

Pour la médecine vétérinaire le **Chloramphénicol** présente des avantages et des inconvénients:

❖ Avantages :

- ✓ Spectre large, son coût bas et toxicité faible
- ✓ Très bonne diffusion dans tous les tissus et surtout dans le LCR.
- ✓ Se distribue dans l'organisme par le sang et la lymphe, ce qui permet d'atteindre les microorganismes qui se concentrent dans les ganglions.

❖ Inconvénients :

- ✓ Sensibilité élevée chez le chat
- ✓ Administration interdite chez le chaton: Perturbation de l'hématopoïèse

- ✓ Chez l'homme: la toxicité du Chloramphénicol est très élevée, il est reconnu héma-totoxique, trouble la formule sanguine et cause des anémies graves, il n'est réservé chez l'homme que dans les cas de méningites sévères.

Conclusion pratique :

Pour son large spectre, le Chloramphénicol est un excellent ATB pour l'usage vétérinaire, mais son potentiel toxique chez l'homme limite son utilisation chez les animaux de boucherie à cause du problème résiduel dans la viande, le lait et les œufs (les résidus de Chloramphénicol résistent même à la température de cuisson).

5.4. ATB inhibant la synthèse des Acides nucléiques

Ces molécules ont en général un spectre étroit, une toxicité faible, une pharmacocinétique rapide et une élimination essentiellement rénale.

5.4.1. Famille des Quinolones

❖ **Caractères généraux et principales molécules:**

- Famille d'antibiotique intéressante pour le vétérinaire :
 - ✓ ATB bactéricides
 - ✓ Large spectre anti bactérien (G+ et G-)
 - ✓ Large distribution dans l'organisme
 - ✓ Rareté de résistances bactériennes
 - ✓ Diverses indications
 - ✓ Faible toxicité

4 Générations : Selon

- Leur apparition sur le marché
- La puissance de l'activité antibactérienne
- L'amélioration de la pharmacocinétique

1. Quinolones 1ère génération :

- Acide Nalidixique : NEGRAM® (Médecine humaine)
- Acide Oxolinique : OXOMID®

2. Quinolones 2ème génération :

- Fluméquine
- Acide pipémidique

3. Quinolones 3ème génération:

- Enrofloxacine : BAYTRIL
- Marbofloxacine : MARBOCYL®
- Difloxacin
- Orbifloxacin ORBAX®
- Ibafoxacin *IBAFILIN*®

4. Quinolones 4ème génération;

- Pradofloxacin VERAFLUX®

- Plusieurs dérivés ont été synthétisés (environ 1000 dérivés) : Composés artificiels : Synthèse totale à partir de la Quinolone.
- Ils sont très utilisés en médecine humaine particulièrement dans les infections urinaires.

La présence de fonctions oxygénées contigües est à l'origine de **propriétés chélatrices qui ne sont possibles qu'avec certains cations** divalents (= bivalents) comme le magnésium et le cuivre => Formation de Chélates insolubles.

❖ Pharmacocinétique

• Résorption

➤ Per os :

- ✓ Rapide et complète au niveau intestin grêle
- ✓ Biodisponibilité : 90 – 100%
- ✓ Diminution en présence cations divalents dans tube digestif :
 - Prise alimentaire
 - Médicaments antiacides
- ✓ Administration à jeun / en dehors des repas

➤ Voie parentérale (IM) :

- ✓ Rapide et complète, mais l'injection est irritante

• Diffusion

- ✓ Fixation protéines plasmatiques faible (<50%)

➤ 1ère Génération

- ✓ Acide faible
- ✓ Distribution extracellulaire
- ✓ Tissus et organes richement vascularisés

➤ 2ème, 3ème Génération

- ✓ Caractère amphotère
- ✓ Distribution : extracellulaire et intracellulaire
- ✓ Indications multiples

• Biotransformations:

Les quinolones subissent assez peu de biotransformations dans l'organisme

• Elimination

➤ Voie urinaire ++ : Filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active => utiliser pour le Traitement infections urinaires

- Quinolones 1ère génération (Acides faibles)=> Urine acide des carnivores (Réabsorption tubulaire passive et élimination lente)

➤ Voie biliaire (Quinolones 2ème et 3ème génération)

Elimination rapide sans problème d'accumulation de résidus dans les productions animales

- **Lait** : Faible: (Attention au temps d'attente) pour : 0.2 % Enrofloxacin et 1% Marbofloxacin

❖ Usages thérapeutiques

- Quinolones 1ère génération (Acide oxolinique):

- **Traitement d'infections bactériennes**

- ✓ Urinaires
- ✓ Digestives ex: diarrhées néonatales veau et agneau
- ✓ Maladies infectieuses des poissons : Furonculose, vibriose, yersiniose...etc
- ✓ Colibacillose aviaire

- Quinolones 2ème - 3ème génération

- **Traitement d'infections bactériennes générales :**

- ✓ Septicémies
- ✓ Broncho-pulmonaires
- ✓ Mycoplasmes aviaires (Enrofloxacin)
- ✓ Cutanées: Pyodermites staphylococciques profondes (Marbofloxacin)
- ✓ Ostéo – articulaires

- **Traitement d'infections bactériennes localisées** : Mammites, Métrites, Méningites, Conjonctivites

❖ Effets secondaires

+

a. Intolérances locales au point injection (Quinolones de 1ère G)

- ✓ Réaction inflammatoire –Abscess
- ✓ Cheval : espèce la plus sensible

c. Troubles neuromusculaires:

- ✓ Les accidents les plus graves
- ✓ Lors de surdosage chez le veau: Mauvaise dilution de prémélanges médicamenteux => Convulsions
- ✓ Respecter la posologie

b. Atteintes articulaires :

- ✓ En cas de traitement prolongé / Surdosage
- ✓ Arthropathies: dégénérescences des cartilages articulaires
- ✓ Attention au jeune animal

d. Atteinte rétinienne :

-

- ✓ Lors de surdosage chez le **chat, à 5 fois** la dose thérapeutique (Danofloxacin)

5.4.2. Famille des Sulfamides ou Sulfonamides

❖ Caractères généraux:

- ✓ Les sulfamides sont des dérivés de l'Acide Para-amino-benzoïque, bactériostatiques, à large spectre antibactérien (bactéries à G+ et G-).
- ✓ Ils agissent par perturbation de l'Acide Folique, nécessaire à la synthèse des acides nucléiques du micro-organisme.
- ✓ Les sulfamides peuvent être administrés PO, IV,IM, IP, Intra-utérine ou localement selon la préparation galénique.

❖ Pharmacocinétique:

- ✓ Bonne résorption digestive.
- ✓ Substances liposolubles et acides ont une bonne diffusion tissulaire et dans le LCR
- ✓ Métabolisation hépatique par acétylation.
- ✓ Elimination principalement urinaire.

❖ Indications:

- ✓ Ce sont des antibiotiques peu toxiques, utilisés dans les états infectieux mineurs et les infections aiguës systémiques ou locales (digestives, urinaires, génitales, respiratoires, toxoplasmose, Listériose, morsures, abcès interdigités, peau, œil, oreille).
- ✓ Ils possèdent aussi une excellente action coccidiostatique et sont exploités en pathologie aviaire comme **Anticoccidiens**.

❖ Principales molécules:

Sulfamides à brève durée d'action (3 à 6 heures):

Sulfaméthizol (à action urinaire)
Sulfathiazol (à action locale: dans les plaies)
Sulfadimidine (sulfadimérazine): anticoccidien

Sulfamides semi-retards (6 à 10 heures):

Sulfaméthoxazole (+ Triméthoprim: Cotrimoxazole BACTRM (ND))
Sulfadiazine (à action locale : dans les brûlures)
Sulfalinamide
Sulfapyridine

Sulfamides retards (10 à 24heures):

Sulfadiméthoxine: anticoccidien
Sulfaméthoxyridazine
Sulfadoxine

Sulfamides à action digestive (ne sont résorbés par voie digestive):

Sulfaguandine : anticoccidien
Phtalysulfathiazole

5.4.3. Diaminopyrimidines (Triméthoprime, Pyriméthamine):

- ❖ **Triméthoprime:** apparenté aux Sulfamides est beaucoup plus un anticoccidien, il constitue une excellente association avec le Sulfaméthoxazol pour donner le Co-Trimoxazole, médicament de choix en pathologie aviaire.

**** En revanche, l'association triméthoprime-sulfonamides n'est pas toujours bien tolérée chez le chat, chez lequel elle peut provoquer aux doses usuelles une anorexie, une leucopénie et une anémie.

- ❖ **Pyriméthamine:** associée aux sulfamides pour traiter les protozooses telles que la Leishmaniose ou la Toxoplasmose.

5.4.4. Famille des Nitrofuranes

- ❖ **Caractères généraux et principales molécules:**

- ✓ Activité mixte : antibactérienne (bactéricide) à large (G+ et G-) et antiparasitaire antiprotozoaires : Trichomonas digestive de la volaille, Histomonas du foie du dindon, Coccidies (Nitrofurantol, Furazolidone).

- ❖ **Principales molécules :**

- **Série du furfurylidène**
 - Nitrofurazone (Nitrofurantol)
 - Furazolidone
 - Furaltadone
 - Nitrofurantoïne
 - Nifursol
- **Série vinylique**
 - Nifurprinol

- ❖ **Pharmacocinétique**

- **Résorption:**

- ✓ Globalement résorption médiocre Per os
- ✓ Utilisation pour les infections locales du TD
- ✓ Furaltadone et Nitrofurantoïne: Résorption digestive satisfaisante
- ✓ Absence de présentations injectables
- ✓ Leur faible solubilité explique leur difficulté en règle générale à franchir les membranes biologiques

- Peu de biotransformations dans l'organisme

- **Élimination:**

- ✓ Les Nitrofuranes utilisés par voie orale sont pour la plupart directement éliminés par voie digestive.

- ✓ La Nitrofurantoïne, du fait de son caractère acide, est principalement éliminée par voie rénale par sécrétion tubulaire active

❖ Indications

- ✓ Le Nifurprinol était très utilisé dans le traitement des maladies infectieuses des poissons
- ✓ La Furazolidone était uniquement indiquée dans le traitement local des infections digestives
- ✓ Le Nifursol est autorisé en antibio-supplémentation en prévention de l'Histomonose du dindon
- ✓ La Nitrofurantoïne est utilisée chez les carnivores per os (comprimés) dans le traitement des infections urinaires

➤ Remarque: **Le Nifuroxazide (Ercefuryl®)** est une substance de la famille des Nitrofuranes. Il est utilisé comme antiseptique intestinal

❖ Contre indications

- ✓ Les Nitrofuranes sont toutes interdites chez les animaux de rente (Potentialité mutagène et cancérigène)
- ✓ Avant leur interdiction chez les animaux de rente, les Nitrofuranes étaient contre-indiqués de manière absolue chez les palmipèdes en raison de leur sensibilité particulière
- ✓ Leur association au chloramphénicol est fortement déconseillée en raison du risque de potentialisation de toxicité sanguine médullaire

5.4.5. Les dérivés du Nitro-imidazole

❖ Caractères généraux et principales molécules:

- ✓ Activité mixte : antibactérienne (ATB bactéricide à spectre étroit (bactéries aérobies et anaérobies à G+) et antiparasitaire (Trichomonas chez la volaille et Histomonas du dindon)
- ✓ Les Nitro-imidazoles sont **tous interdits en thérapeutique chez les animaux de production**/résidus dans les denrées alimentaires et le risque des effets tératogènes et cancérigènes observés chez l'homme. Pour cela, ils sont interdits chez la femme pendant la grossesse et l'allaitement et ne sont utilisés qu'en traitement de courte durée.
- ✓ Ils sont autorisés en thérapeutique uniquement chez les carnivores domestiques et le pigeon de loisir sous forme de comprimés ou de poudre orale

❖ Principales molécules utilisées en pratique vétérinaire :

- Métronidazole : infections bucco-dentaires chez CN (Métronidazole + Spiramycine)
- Carnidazole : Trichomonose du pigeon
- Ronidazole
- Diméridazole

- ✓ Dérivés plus liposolubles (Diméridazole) +++

- ✓ Utilisation en association avec la spiramycine
- ✓ Concentration dans les sécrétions acides
- ✓ Métronidazole en concentration élevée dans la salive des carnivores
- ✓ Élimination: rénale et biliaire

4.5. Les antibiotiques incorporés à l'alimentation des animaux comme Additifs alimentaires

Ces antibiotiques sont à la fois antibactériens bactéricides, à spectre étroit (bactérie à G+) et anti protozoaires (anticoccidiens), utilisés exclusivement à titre d'additifs alimentaires comme facteurs de croissance et anticoccidiens.

❖ Principales molécules

- Bacitracine -Monensin - Lasalocide -Narasin
- Salinomycine -Maduramycine
- Avilamycine - Quinoxaline N-dioxydes
- Avoparcine -Flavophospholipol- Efrotomycine

❖ Avantages des additifs antibiotiques en pratique vétérinaire:

En pratique vétérinaire, les ATB sont introduits à titre prophylactique comme additifs alimentaires, cette pratique est courante, autorisée par la réglementation, surtout en élevage intensif des volailles (les additifs apportent une amélioration de la croissance des oiseaux avec la prévention d'infections surtout les diarrhées).

Les ATB sont incorporés à très faibles doses (10g /Kg) et il se fait à base d'ATB non utilisés dans les traitements aussi bien chez l'homme que chez l'animal pour cela le risque d'antibio-résistance est pratiquement nul.

Cependant, cette pratique est interdite chez les ruminants (perturbation de la flore ruminale), le cheval et le lapin (perturbation de la flore caecale).

Les 4 principaux dangers pour l'homme liés à l'usage des antibiotiques en médecine vétérinaire:

1. Diminution de la sensibilité ou résistance des pathogènes zoonotiques passant de l'animal à l'homme soit directement soit via la chaîne alimentaire.
2. Développement de résistance sur les flores commensales et passage de gènes de résistance à l'homme via la chaîne alimentaire ou l'environnement : **le danger majeur**
3. Rejet d'antibiotiques actifs dans l'environnement avec toutes ses conséquences
4. Résidus d'antibiotiques dans les aliments : **danger mineur**

6. Usage des antibiotiques chez les animaux

Les antibiotiques peuvent être utilisés avec objectifs variables :

- ✓ À titre thérapeutique: obtenir la guérison des animaux cliniquement malades et éviter la mortalité.
- ✓ Maintenir la production animale: lait, viande, œufs

- ✓ Améliorer la croissance et les performances des animaux (additifs alimentaires).
- ✓ Prévenir la transmission des agents pathogènes aux autres animaux voire à l'Homme.
- ✓ Pratiquer la Métaphylaxie, l'Antibioprofylaxie et Antibio-prévention

❖ **Metaphylaxie**

La Métaphylaxie, parfois appelée prévention en milieu infecté, consiste à traiter tous les animaux d'un groupe (volailles, veaux) lorsqu'une certaine proportion d'entre eux (généralement 10%) a manifesté des signes cliniques d'infection bactérienne.

❖ **Antibioprofylaxie**

L'antibioprofylaxie est utilisée lors de périodes critiques de la vie des animaux dans l'élevage, c'est-à-dire lors de présence d'un facteur de risque très souvent associé au développement d'infections. Il s'agit notamment de périodes associées à un stress comme lors de transports, de regroupement d'animaux provenant d'élevages divers ou du sevrage, mais aussi lors de tarissement des vaches laitières.

❖ **Antibio-prévention (antibiothérapie de couverture):**

Pour prévenir les infections bactériennes, ex: chirurgie, traumatologie, post partum: risque peu précis, mal identifié, souvent discutable, risque de surinfections.

7. Critères de choix d'un antibiotique

Le choix d'un ATB doit être réalisé en fonction de l'efficacité attendue du traitement et de la nécessité de réduire au minimum la sélection de résistance aux antibiotiques.

Ce choix est réalisé sur la base:

- ✓ De **l'expérience clinique du vétérinaire** et de sa connaissance des spécificités de la production.
- ✓ Des **antécédents épidémiologiques de l'unité d'élevage**, en ce qui concerne plus particulièrement les profils de sensibilité-résistance antimicrobienne des agents pathogènes en cause.
- ✓ De **spectre d'activité antimicrobienne** à l'égard des agents pathogènes considérés et du ciblage de micro-organisme spécifique.
- ✓ De la **disponibilité de l'ATB au site infectieux**.

**** Mais l'ATB doit être déterminé en fonction des résultats d'analyses microbiologiques.**

8. Règles d'utilisation des antibiotiques

Trois règles d'or conditionnent l'antibiothérapie :

- 1) Agir très vite
- 2) Frapper fort
- 3) Maintenir les traitements assez longtemps

1) Agir très vite

Il est préférable d'intervenir le plus tôt afin que la population bactérienne ne prolifère pas (Plus le nombre de bactéries est faible, plus l'antibiotique pourra les détruire rapidement et facilement).

2) Frapper fort

Tout en restant au-dessous de la dose toxique, ceci dans le but de détruire les germes et éviter l'apparition de résistance microbienne.

On administre souvent pour cette raison en début de traitement, pendant les 12 ou 24 premières heures, une « dose d'attaque » environ double de la dose d'entretien.

Les valeurs données par les laboratoires pharmaceutiques ne sont que des doses indicatrices. Elles doivent être adaptées selon la sensibilité présumée du germe, la localisation de l'infection, l'état des défenses immunitaires des animaux, enfin la tolérance générale et locale de l'antibiotique.

3) Maintenir les traitements assez longtemps

Même après l'apparition de la guérison apparente pour assurer une destruction totale des germes microbiens et pour empêcher le réveil d'une infection incomplètement éliminée.

Un traitement d'une infection générale facilement accessible par l'ATB: durée moyenne 3 à 7 jours.

Un traitement avec un antibiotique bactériostatique (de 5 à 7 jours) doit être en principe plus long qu'avec un antibiotique bactéricide (3 à 5 jours).

Dans les infections localisées difficiles à atteindre (Staphylococcie cutanée ou osseuse), les traitements sont encore plus longs et peuvent atteindre de 15 jours à 1 mois, voire davantage.

Remarque:

On peut ajouter une autre règle d'utilisation des ATB qui est importante => **Frapper juste** car l'utilisation des antibiotiques critiques doit reposer sur des résultats de laboratoire démontrant non seulement leur efficacité sur le pathogène isolé responsable des problèmes cliniques, mais aussi les résistances de ce pathogène aux autres antibiotiques utilisables.

9. Associations d'antibiotiques

Les ATB doivent autant que possible être utilisés seuls, c'est la règle générale de la monothérapie (1 ATB par traitement anti-infectieux).

En thérapeutique anti-infectieuse on associe 2 ATB. Les principales raisons en médecine vétérinaire :

- ✓ Pour assurer une couverture antibiotique en urgence c'est-à-dire pour élargir le spectre d'activité, devant une infection à germes inconnus lors d'infection poly-bactériennes ou lorsque l'on ignore la nature du germe en cause.
- ✓ Pour retarder l'apparition d'une antibio-résistance microbienne
- ✓ Afin de rechercher une synergie
- ✓ Afin de limiter les effets indésirables, notamment la toxicité de certains antibiotiques en réduisant les doses de chacun

L'association des ATB doit se faire entre antibiotiques ayant la même propriété en ce qui concerne leur action sur les germes c'est-à-dire il faut faire l'association entre antibiotiques bactéricides ou entre antibiotiques bactériostatiques. La plupart des associations est démontrée expérimentalement mais surtout confirmée par l'expérience clinique.

Lorsque l'on associe des antibactériens, trois types de phénomènes peuvent en résulter au plan bactériologique :

- 1) un **effet additif**, encore qualifié d'**indifférent**, égal à celui produit par l'addition des effets produits par chaque antibiotique séparément;
- 2) un **effet synergique**, **supérieur** à celui produit par l'addition des effets de chaque antibiotique séparément ;
- 3) un **antagonisme**, effet défavorable **inférieur** à celui produit par l'addition des effets de chaque antibiotique séparément.

Les associations devraient par principe rester l'exception et en pratique ne jamais dépasser deux antibiotiques. Leur choix doit tenir compte :

- Des propriétés bactériologiques de chaque antibiotique pour éviter des phénomènes d'antagonisme. sur ces propriétés on édictées les lois de Jawetz en 1953 (fig 3) (voir encadré).
- Des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque antibiotique: il est essentiel que les antibiotiques associés aient des comportements pharmacocinétiques similaires pour parvenir ensemble au site d'infection.
- De leur tolérance générale ou locale: Il faut proscrire l'association d'antibiotiques qui exercent une toxicité sur le même organe. Ex : Aminocyclitolides et Polymyxines, tous deux néphrotoxiques.
- Des contraintes galéniques pour éviter d'éventuelles incompatibilités physicochimiques, ceci est particulièrement vrai pour les solutions aqueuses injectables d'antibiotiques. Ex: incompatibilité chimique de la pénicilline G avec les tétracyclines et la Gentamycine.

Lois de Jawetz 1953 (figure.3)

- ✓ Les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance (Bêta-lactamines) peuvent présenter un **effet antagoniste** avec les antibiotiques bactériostatiques.
- ✓ Les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en croissance (Bêta-lactamines) présentent le plus souvent un **effet synergique ou indifférent** avec les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en phase de repos (aminocyclitolides, polymyxines, quinolones).
- ✓ Les antibiotiques bactéricides actifs sur les germes en phase de repos présentent un **effet indifférent ou synergique** avec les antibiotiques bactériostatiques (tétracyclines, macrolides, lincosamides, sulfonamides).
- ✓ Les antibiotiques bactériostatiques présentent habituellement entre eux un **effet indifférent**.

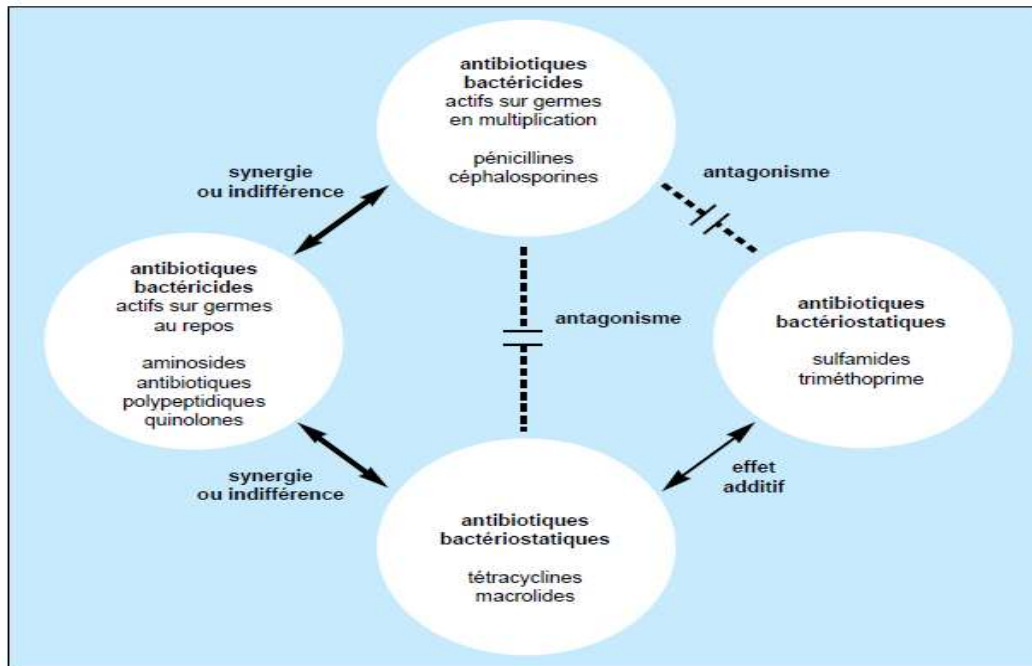


Figure.2: Associations d'antibiotiques (lois de Jawetz: 1953)

10.L'antibio-résistance bactérienne

10.1. Définition de la résistance

La capacité d'adaptation d'une bactérie dans un milieu contenant des agents chimiques néfastes pour elle est connue depuis longtemps. La résistance aux antibiotiques peut être définie selon différents points de vue:

- Pour le clinicien**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si le traitement n'est pas efficace (on ne peut plus l'éradiquer par l'antibiothérapie).
- Pour le pharmacologue**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si les concentrations atteintes au site d'action, sont inférieures à la concentration minimale inhibitrice.
- Pour le microbiologiste**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle dispose d'un mécanisme de résistance augmentant la valeur de la concentration minimale inhibitrice.
- Pour l'épidémiologiste**, une souche bactérienne est résistante à un antibiotique si elle a une concentration minimale inhibitrice significativement différente de celles de la population normale. Ce phénomène de résistance peut être mis en évidence, in vitro, par la croissance du germe en présence de concentrations d'antibiotiques pouvant être atteintes en thérapeutique.

10.2. Modalités d'acquisition et de transmission de la résistance

Pour résister, la bactérie a développé quatre stratégies principales pour empêcher l'interaction entre l'antibiotique et la cible bactérienne (figure.3):

- 1) Brouillage
- 2) Camouflage
- 3) Blindage
- 4) Esquive

1) Brouillage : il s'agit du mécanisme le plus répandu dans la nature. *La bactérie synthétise une enzyme qui modifie l'antibiotique et le rend inoffensif.* L'inactivation peut être intracellulaire, dans le cas des antibiotiques dont les cibles sont cytoplasmiques (par exemple : les aminosides). En revanche, les beta-lactamines visent des cibles extracellulaires et doivent donc être inactivées avant leur contact avec la cellule. Des enzymes appropriées appelées bêta-lactamases sont excrétées dans le milieu de culture (bactéries à Gram+: staphylocoques) ou dans l'espace péri plasmique (bactéries à Gram -) et interceptent l'antibiotique avant même qu'il n'atteigne sa cible.

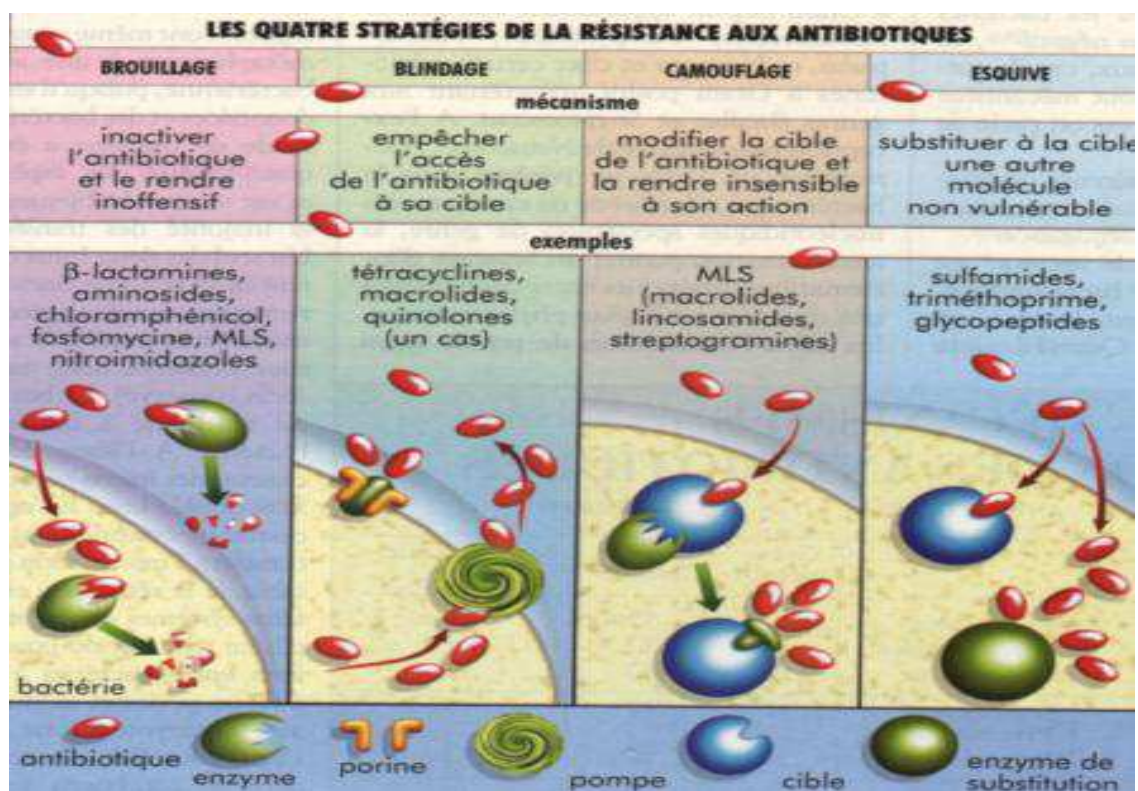


Figure.3: Les quatre stratégies de la résistance aux antibiotiques.

2) Camouflage : la bactérie modifie la cible de l'antibiotique pour la rendre insensible à son action. Il en est ainsi de la résistance aux macrolides chez les bactéries à Gram positif. Par exemple, la cible de l'érythromycine est T ARN ribosomal 23S. Dans ce cas, les bactéries synthétisent une Méthylase qui modifie cet ARN du ribosome bactérien. L'antibiotique n'a plus d'affinité pour le ribosome ainsi modifié

3) Blindage : il s'agit d'empêcher l'accès de l'antibiotique à sa cible. Pour cela, la bactérie peut rétrécir ou fermer les canaux qui rendent la membrane perméable ou synthétiser une pompe membranaire

(pompe d'efflux) qui refoule l'antibiotique hors de la bactérie. Sa concentration intracellulaire restera insuffisante pour être toxique. C'est le cas, par exemple, de la résistance à la tétracycline.

4) Esquive : *la bactérie substitue à la cible une autre molécule, non vulnérable.* Elle met en place une dérivation métabolique. Deux molécules différentes (l'une sensible, l'autre non) possédant une même fonction coexistent alors dans une même bactérie. Il importe que le phénotype résistant domine le phénotype sensible pour que la résistance soit observée (cas de la résistance aux Sulfamides, Triméthoprime)

On distingue la résistance naturelle ou intrinsèque et la résistance acquise (figure.4).

La première est présente dans toutes les souches de l'espèce considérée et préexiste à l'usage des antibiotiques. Elle constitue une caractéristique propre à l'espèce et délimite le spectre d'activité des antibiotiques. En revanche, la résistance acquise n'est présente que chez quelques souches d'une espèce normalement sensible et apparaît à la suite de l'utilisation des antibiotiques. Sur le plan génétique, deux mécanismes ont été identifiés :

- A. Soit une mutation génétique survient sur le chromosome bactérien en présence répétée avec des antibiotiques, dans ce cas, la résistance est transmise uniquement à la descendance (transmission verticale).
- B. Soit la bactérie acquiert une information génétique provenant d'une autre bactérie déjà résistante via des plasmides ou des transposons ; dans ce cas, la résistance se transmet aussi d'une bactérie à l'autre (transmission horizontale) et d'une espèce à l'autre.

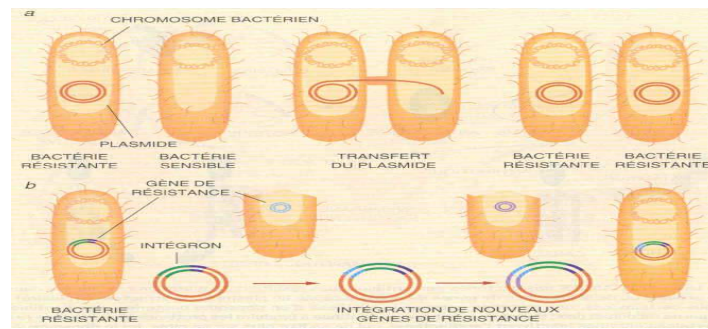


Figure.4: Mécanismes de résistances

Références bibliographiques

- 1) Ben yousef S., Belguith J., Hadji R., 2015-2016: Généralités sur les anti-infectieux en médecine vétérinaire. Ecole Nationale De Médecine Vétérinaire Sidi Thabet. Tunisie.
- 2) Cynthia M, Khan B.A, 2008: Le manuel du vétérinaire Merck. Partie: les antibiotiques 9^{ème} édition, France.
- 3) Fontaine M et Col, 1988: Vade-mecum du vétérinaire 15^{ème} édition
- 4) Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, 1998: Atlas de poche de pharmacologie 2^{ème} édition, Flammarion médecine sciences Paris.
- 5) Meissonnier E ,1997: Dictionnaire des médicaments vétérinaires (DMV), édition du point vétérinaire. France.
- 6) Toutain PL, 2009: Usage des antibiotiques chez les animaux. Ecole Vétérinaire de Toulouse
- 7) Visseaux C et Calagno F, 2011: Médicaments (partie: les antibiotiques), éditions Vernazobres-Gregg. Paris p179