

PHARMACOCINETIQUE ET TOXICITE DES ANTIBIOTIQUES

Introduction

Le choix d'un antibiotique pour traiter une infection bactérienne doit tenir compte non seulement de l'activité in vitro de cet antibiotique sur la souche infectante, mais aussi de sa capacité à atteindre les bactéries au site de l'infection.

La connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques des antibiotiques est indispensable à la bonne conduite du traitement d'une maladie infectieuse d'origine bactérienne.

La toxicité d'un antibiotique se manifeste la plupart du temps quand la dose administrée est trop forte ou lorsque le traitement est de longue durée.

I/ Pharmacocinétique

1°) Résorption

Pour parvenir au site de l'infection, un antibiotique doit pénétrer dans la circulation sanguine. Cette condition est réalisée soit après administration par voie veineuse, soit après absorption par le tube digestif ou résorption de l'antibiotique dans le tissu sous-cutané ou le muscle. L'absorption de l'antibiotique par la muqueuse digestive est liée à sa liposolubilité et son degré d'ionisation.

C'est pourquoi les phénicolés, les tétracyclines, les macrolides et produits apparentés, les quinolones, les sulfamides et le triméthoprime, les 5-nitro-imidazolés qui sont des produits liposolubles franchissent facilement la barrière digestive.

Les aminosides, les polymyxines, la vancomycine qui sont des molécules hydrosolubles restent dans la lumière du tube digestif où ils ne sont pas dégradés : ces antibiotiques ne sont administrés que par voie parentérale.

L'absorption digestive d'un antibiotique est le plus souvent retardée ou diminuée par le bol alimentaire et parfois inhibée par d'autres médicaments (cas des tétracyclines, en présence de sels d'aluminium, de fer, de calcium ou de magnésium).

2°) Diffusion

Diffusion tissulaire des antibiotiques

Tissus	Antibiotiques
Méninges	Chloramphénicol, sulfamides et triméthoprime, péfloxacine, fosfomycine, métronidazole, isoniazide, pyrazinamide, éthambutol, pénicilline G*, ampicilline et amoxicilline*, acyluréidopénicillines*, céphalosporines de troisième génération*
Cerveau	Chloramphénicol, métronidazole, sulfamides et triméthoprime, β -lactamines
Os	Lincosamides, acide fusidique, péfloxacine, rifampicine, isoniazide, streptogramines, fosfomycine, tétracyclines, β -lactamines
Peau	Tétracyclines, streptogramines, lincosamides, a. fusidique, chloramphénicol
Prostate	Macrolides, tétracyclines, sulfamides et triméthoprime, quinolones
Oreilles et sinus	β -lactamines, macrolides, sulfamides et triméthoprime
Péricarde, plèvre, péritoine	β -lactamines, macrolides, lincosamides, sulfamides, chloramphénicol, a. fusidique, isoniazide, rifampicine, éthambutol, pyrazinamide
Poumons	β -lactamines, aminosides, chloramphénicol, tétracyclines, macrolides, nouvelles quinolones, triméthoprime, sulfamides, 5-nitro-imidazolés

A partir du sang, l'antibiotique se distribue dans les tissus et organes. L'antibiotique quitte le secteur vasculaire par diffusion passive à travers les pores des capillaires sanguins.

Dans le sang un antibiotique est lié aux protéines plasmatiques (l'albumine surtout) à un taux variable selon sa nature et seule la fraction « libre » du médicament (qui correspond à la partie

biologiquement active de celui-ci) peut s'échapper de la circulation sanguine. Par contre la fraction « liée » ne peut, en raison de sa taille trop importante, traverser les capillaires. La diffusion intracellulaire de l'antibiotique nécessite la traversée des membranes lipidiques et dépend donc également de la liposolubilité et du degré d'ionisation de la molécule. Les tétracyclines, les macrolides, les phénicolés, les sulfamides et le triméthoprim, les rifamycines, le pyrazinamide, les 5-nitro-imidazolés sont des molécules liposolubles qui ont une bonne diffusion intracellulaire.

3°) Transformation

Dans l'organisme certains antibiotiques ne sont pas modifiés ou subissent une transformation minime. C'est le cas des pénicillines, de certaines céphalosporines, de la vancomycine, de la fosfomycine, des aminosides et du thiamphénicol.

A l'inverse d'autres sont métabolisés in vivo, ce qui aboutit à la formation de dérivés plus hydrosolubles que la molécule initiale et à l'élimination plus facile de l'antibiotique par l'organisme : isoniazide, pyrazinamide, rifampicine, chloramphénicol, macrolides, sulfamides, quinolones (l'a. pipémidique et l'ofloxacin mis à part), 5-nitro-imidazolés.

La plupart des modifications des antibiotiques ont lieu dans le foie. La biotransformation des antibiotiques est perturbée lors d'une altération ou d'une immaturité fonctionnelle des hépatocytes.

4°) Elimination

L'organisme a tendance à se débarrasser au plus vite des antibiotiques. La durée réelle du séjour d'un antibiotique dans les tissus est difficile à mesurer, sauf dans le sang et on se contente habituellement de déterminer le temps de demi-vie plasmatique.

Le temps de demi-vie plasmatique correspond au temps au bout duquel la concentration plasmatique de l'antibiotique est réduite à la moitié de sa valeur maximale.

Les antibiotiques transformés ou non, sont éliminés de l'organisme par le foie (bile) et/ou les reins (urine).

II/ Toxicité

Les antibiotiques ne sont pas totalement inoffensifs pour l'organisme. Ils peuvent provoquer, en plus de leur action antibactérienne, un certain nombre d'effets indésirables.

Certains antibiotiques sont contre-indiqués chez la femme enceinte, le nouveau-né, l'enfant de moins de 8 ans.

D'autres interagissent avec certains médicaments pour augmenter ou diminuer leurs effets thérapeutiques ou toxiques.

Enfin les antibiotiques peuvent être toxiques pour le foie, le rein, le système nerveux et les organes des sens, le sang et la moelle osseuse, la peau, le tube digestif, les dents, les os et les articulations.

1°) Antibiotiques et certains terrains

Terrain	Antibiotiques
Femme enceinte	Aminosides, tétracyclines, triméthoprim et sulfamides, chloramphénicol, quinolones, nitrofuranes, 5-nitro-imidazolés
Nouveau-né	Chloramphénicol, tétracyclines, quinolones, sulfamides et triméthoprim
Enfants de moins de 8 ans	Quinolones, tétracyclines

2°) Interactions des antibiotiques avec d'autres médicaments

Antibiotiques	Médicaments	Effets
Aminosides	Curarisants, Myorelaxants	↑
Chloramphénicol	Anticoagulants oraux, hypoglycémiants oraux, phénytoïne	↑
Tétracyclines	Anticoagulants oraux	↑
Sulfamides	Anticoagulants oraux, hypoglycémiants oraux	↑
Colistine	Curarisants, Myorelaxants	↑
Macrolides	Alcaloïdes de l'ergot de seigle, oestro-progestatifs, théophylline, carbazépine	↑
Lincosamides	Curarisants	↑
Isoniazide	Phénytoïne	↑
Rifampicine	Oestroprogestatifs, corticostéroïdes, hypoglycémiants oraux, anticoagulants oraux	↓

↑ : augmentation de l'activité des médicaments

↓ : diminution de l'activité des médicaments

3°) Foie

Isoniazide, prothionamide, éthionamide, pyrazinamide sont hépatotoxiques. La fonction hépatique doit être impérativement contrôlée lors de l'utilisation de ces drogues antituberculeuses.

Une insuffisance hépato-cellulaire aiguë peut apparaître lors du traitement par les tétracyclines.

4°) Rein

Gentamicine, colistine, céphaloridine sont néphrotoxiques. Toutefois les lésions rénales provoquées par la gentamicine, les polymyxines et la céphaloridine sont réversibles à l'arrêt du traitement.

La fonction rénale doit être rigoureusement surveillée lors du traitement par l'un de ces antibiotiques.

5°) Systèmes nerveux et organes sensoriels

Une plynévrite peut apparaître lors du traitement par l'isoniazide, l'éthambutol ou le prothionamide. Elle est liée à une carence en pyridoxine et peut donc être traitée par l'administration de vitamine B₆.

Tous les aminosides sont ototoxiques.

La minocycline, la vancomycine et l'érythromycine sont ototoxiques.

6°) Sang et moelle osseuse

Le chloramphénicol est responsable de 2 types d'accidents hématologiques :

- 1- Un déficit transitoire de l'hématopoïèse influencée par la concentration sanguine de l'antibiotique (> 25 mg/l) se traduisant par une anémie progressive, parfois accompagnée d'une leucopénie et d'une thrombopénie.
- 2- Une aplasie médullaire avec pancytopenie qui apparaît après un délai variable suivant l'arrêt de l'antibiothérapie et sans relation avec la dose de l'antibiotique ni avec la durée du traitement : une prédisposition génétique semble influencer sa survenue. L'évolution de cette complication est fatale.

Le thiamphénicol ne donne jamais d'aplasie médullaire.

Les cellules sanguines (hématies, leucocytes, plaquettes) doivent être dénombrées avant, puis au cours du traitement et enfin 8 j après son arrêt.

L'administration de l'antibiotique doit être interrompue à la moindre anomalie hématologique.

Un traitement par l'association sulfamide + triméthoprime (cotrimoxazole) pendant une durée prolongée ou à fortes doses peut déterminer une anémie mégalo-blastique, une thrombopénie, une leucopénie, voire une agranulocytose. Ces troubles de l'hématopoïèse imposent l'arrêt du traitement et sont corrigés par l'administration d'acide folique.

La prise de sulfamides, de nitrofuantoïnes, d'a. nalidixique induit une hémolyse chez les sujets déficients en G6PD.

Des troubles de l'hémostase sont induits par certains antibiotiques : carboxypénicillines, acyluréidopénicillines, céphalosporines.

Toutes ces anomalies sont à l'origine de saignements qui régressent à l'arrêt du traitement ou par injection parentérale de vitamine K.

7°) Peau

Une éruption maculo-papuleuse prurigineuse ou urticarienne peut apparaître à la faveur d'un traitement par une β -lactamine. Le risque de sa survenue est élevé (> 90 %) chez les sujets infectés par un *Herpesviridae* (virus Epstein-Barr, cytomégalovirus) : les aminopénicillines sont formellement contre-indiquées chez ces malades. Une allergie croisée aux pénicillines et aux céphalosporines n'est retrouvée que dans 5 % des cas.

La sulfamidothérapie peut de façon exceptionnelle se compliquer d'un érythème polymorphe ou d'une nécrose épidermique bulleuse et extensive (syndrome de LYELL).

Les quinolones et les tétracyclines donnent naissance à des dérivés toxique pour la peau sous l'action des rayons ultraviolets.

8°) Tube digestif

La colite pseudo-membraneuse, consécutive à l'action des toxines de *Clostridium difficile*, survient à la faveur d'un traitement par les tétracyclines, les lincosamides, les β -lactamines ou les macrolides.

Des troubles digestifs mineurs à type de nausées, épigastralgies, vomissements et diarrhée sont observés parfois lors de l'administration des antibiotiques.

9°) Dents, os et articulations

Les tétracyclines altèrent la minéralisation dentaire et osseuse par chélation du calcium. La prescription de ces antibiotiques est formellement contre-indiquée chez l'enfant de moins de 8 ans et la femme enceinte ou allaitante car ils traversent le placenta et sont éliminés dans le lait.

Le pyrazinamide inhibe, à dose élevée (50 mg/kg) l'élimination urinaire de l'a. urique et l'hyperuricémie résultante peut être à l'origine d'arthralgies. Un dosage régulier de l'uricémie s'impose chez tout malade recevant cet antibiotique.

Des arthralgies peuvent survenir lors du traitement par une fluoroquinolone (ofloxacine, péfloxacine).

10°) Allergie

Un œdème laryngé et collapsus cardio-vasculaire peuvent se manifester immédiatement ou dans l'heure qui suit l'administration d'une β -lactamine.