



**ANTIBIOTIQUES**  
**AGENTS**  
**ANTIBACTÉRIENS**  
**ET ANTIFONGIQUES**

Direction  
**ANDRÉ BRYSKIER**

Préfacé par J. Acar,  
M. Glauser et Ph. Moreillon

ellipses

70697



# ANTIBIOTIQUES, AGENTS ANTIBACTÉRIENS ET ANTIFONGIQUES

**Coordinateur : André BRYSKIER**

*Centre de Recherche Hoechst Marion Roussel, Romainville  
et Centre Hospitalier V. Dupouy, Argenteuil*

24081 1/1



# TABLE DES MATIÈRES

<i>A. Bryskier</i>	<b>1. ÉVOLUTION DE LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTIBACTÉRIENNE</b>	<b>35</b>
	<b>L'ÈRE DE LA PÉNICILLINE</b>	<b>41</b>
	Les antibiotiques	41
	Agents antibactériens de synthèse	50
	<b>L'ÈRE POST-PÉNICILLINE</b>	<b>51</b>
<i>A. Bryskier</i>	<b>2. ANTIBIOTIQUES ET AGENTS ANTIBACTÉRIENS</b>	<b>54</b>
	<b>Classifications et relations structure activité</b>	<b>54</b>
	1. INTRODUCTION	54
	2. LA FAMILLE DES $\beta$ -LACTAMINES	54
	2.1 Introduction	54
	2.2 Pénicillines	55
	2.3 Céphèmes	56
	2.4 Carbapénèmes	57
	3. AMINOGLYCOSIDES	58
	3.1 Classifications des aminoglycosides	58
	3.2 Relation structure activité	61
	4. MACROLIDES	66
	4.1 Classifications	66
	4.2 Relation structure activité	67
	5. FLUOROQUINOLONES	71
	5.1 Classifications	71
	5.2 Relation structure activité	72
	6. ANTIBIOTIQUES PEPTIDIQUES	74
	6.1 Classification	74
	6.2 Relation structure activité	74
	7. ANSAMYCINES	75
	7.1 Classification	75
	7.2 Relation structure activité	76
	8. TÉTRACYCLINES	76
	8.1 Structures chimiques	76
	8.2 Relation structure activité	79
	9. LINCOSAMIDES	81
	9.1 Modifications au niveau de la proline	81
	9.2 Modifications du glucide	81
	9.3 Modifications simultanées de la proline et du glucide	81
	10. CHLORAMPHÉNICOL	81
	10.1 Structure chimique	82
	10.2 Relations structure activité	82
	10.3 Autres dérivés	83

11. BENZYLPIRIMIDINES 84  
 11.1 Introduction 84  
 11.2 Classification des inhibiteurs de la DHFR 85
12. SULFAMIDES 86  
 12.1 L'activité des sulfonamides repose sur... 86  
 12.2 Demi-vie apparente d'élimination des sulfamides 88
13. 5-NITROIMIDAZOLES 88

→ A. Bryskier

### 3. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBACTÉRIENS 91

- X 1. INTRODUCTION 91
- X 2. L'ADAPTATION DES BACTÉRIES À L'AGRESSION DES ANTIBACTÉRIENS 91  
 2.1 Stratégie quantitative 91  
 2.2 Stratégie qualitative 92
- X 3. COCCI À GRAM POSITIF 92  
 3.1 *Staphylococcus aureus* 92  
 3.2 *Streptococcus pneumoniae* 95  
 3.3 *Streptococcus pyogenes* 100  
 3.4 *Enterococcus* spp 100  
 3.5 *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* 103
- X 4. COCCI À GRAM NÉGATIF 103  
*Neisseria gonorrhoeae* 103  
*Neisseria meningitidis* 104
- X 5. ENTÉROBACTÉRIES 105
- X 6. BACILLES À GRAM NÉGATIF NON FERMENTAIRES 119  
 6.1 *Pseudomonas aeruginosa* 119  
 6.2 *Acinetobacter* spp 121
- X 7. AUTRES BACTÉRIES À GRAM NÉGATIF 121  
 7.1 *Haemophilus influenzae* 121  
 7.2 *Moraxella catarrhalis* 123  
 7.3 *V. cholerae* 124  
 7.4 *Hemophilus ducreyi* 124  
 7.5 *Campylobacter* spp et *Helicobacter pylori* 124
- X 8. BACTÉRIES À DÉVELOPPEMENT ANAÉROBIES 125  
 Mécanismes de résistance 125
9. *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* 128
10. *UREAPLASMA UREALYTICUM* 130

A. Bryskier

### 4. DÉVELOPPEMENT D'UN ANTIBIOTIQUE. MICROBIOLOGIE 131

1. INTRODUCTION 131
2. PRÉSÉLECTION D'UNE MOLÉCULE 132
3. DOCUMENTATION DE BASE 133  
 3.1 Utilisation de la molécule 133  
 3.2 Éléments du dossier nécessaires au début des Phases I et II 135
4. « CORE » DOSSIER 136  
 4.1 Pyogènes banals 137  
 4.2 Autres micro-organismes 142  
 4.3 Bactéries à développement intracellulaire 144  
 4.4 Mycobactéries 145
5. MODÈLES ANIMAUX 145  
 5.1 Modèles non discriminatifs 145  
 5.2 Modèles discriminatifs 146
- X 6. INDICATIONS SPÉCIFIQUES 146
- X 7. MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE 146
8. INTERACTION AVEC LES FLORES FÉCALES ET ORALES 147
9. MICROBIOLOGIE CLINIQUE ET PHASES I ET II : DÉTERMINATION DE LA DOSE 147
10. PLACE DE LA MICROBIOLOGIE CLINIQUE PENDANT LES TRAVAUX CLINIQUES DE PHASE II ET III 148  
 10.1 Prélèvements pathologiques 149  
 10.2 Détermination de l'activité antibactérienne 149  
 10.3 Antibiophénotype 150  
 10.4 Centralisation des examens 150  
 10.5 Corrélation disques et CMI 151

11. TRAVAUX ÉPIDÉMIOLOGIQUES	151
12. TRAVAUX COMPLÉMENTAIRES	152
13. CONCLUSION	152

X

A. Bryskier

**5. PÉNICILLINES 157**

1. INTRODUCTION	157
2. CLASSIFICATION DES PÉNICILLINES	157
3. MÉCANISME D'ACTION DES PÉNICILLINES	158
4. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE	158
5. GROUPE I : PÉNICILLINE G ET DÉRIVÉS	158
5.1 Propriétés physico-chimiques	160
5.2 Activité antibactérienne	160
5.3 Concentrations critiques	161
5.4 Épidémiologie de la résistance à la pénicilline G	161
5.5 Pharmacocinétiques	165
5.6 Tolérance	167
6. GROUPE II : PÉNICILLINES DU GROUPE M	168
6.1 Relation structure activité	168
6.2 Propriétés physico-chimiques	170
6.3 Propriétés antibactériennes	170
6.4 Concentrations critiques	171
6.5 Épidémiologie de la résistance	171
6.6 Pharmacocinétiques	175
6.7 Tolérance	178
7. GROUPE III : PÉNICILLINES DU GROUPE A	178
7.1. Classification	179
7.2. Groupe IIIA : Ampicilline et ses dérivés	179
7.3. N-Acyl pénicillines	191
8. GROUPE IV : $\alpha$ -CARBOXY ET $\alpha$ -SULFOPÉNICILLINES	202
8.1 Propriétés physico-chimiques	202
8.2 Relation structure activité	203
8.3 Propriétés antibactériennes <i>in vitro</i>	203
8.4 Concentrations critiques	207
8.5 Propriétés pharmacocinétiques	207
8.6 Effets indésirables	210
9. GROUPE V : 6- $\alpha$ PÉNICILLINES	211
9.1 Témocilline	211
9.2 BRL 20330	213
9.3 Formidacilline (BRL 36650)	214
10. GROUPE VI : AMIDINOPÉNICILLINES	215
10.1 Propriétés physico-chimiques	216
10.2 Activité antibactérienne	216
10.3 Concentrations critiques	217
10.4 Pharmacocinétique	217
11. OXYMINOPÉNICILLINES - GROUPE VII	218

A. Bryskier, J. Aszodi

**6. CÉPHÈMES À USAGE PARENTÉRAL 225**

1. INTRODUCTION	225
2. CLASSIFICATIONS DES CÉPHÈMES	226
2.1. Classification chimique	226
2.2. Classification pharmacocinétique	228
2.3. Classification microbiologique	229

É. Masson, M. Lebel

**7. CÉPHALOSPORINES ORALES 286**

1. Introduction	286
2. Classification	286
3. Relation structure activité	287
4. Propriétés physico-chimiques	290
5. Activité antibactérienne	291
6. Résistance	293
7. Pharmacocinétique	293
8. Considérations chez certaines populations	295
9. Insuffisance rénale	296
10. Insuffisance hépatique	297
11. Interactions médicamenteuses	297
12. Indications cliniques	297
13. Effets indésirables	297

- A. Bryskier* **8. CARBAPÉNÈMES 305**
1. HISTORIQUE 305
  2. CLASSIFICATION 305
    - 2.1 Molécules d'origine naturelle 306
    - 2.2 Molécules d'origine synthétique 308
  3. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 314
    - Nouveaux dérivés 318
  4. ACTIVITÉ *IN VITRO* ANTIBACTÉRIENNE 320
  5. MÉCANISMES D'ACTION 326
  6. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 327
  7. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 329
  8. MÉTHODES DE DOSAGE 330
  9. PHARMACOCINÉTIQUE 331
    - Cinétique plasmatique-volontaire sain 331
  10. POPULATIONS PARTICULIÈRES 333
  11. PHARMACOCINÉTIQUE DES CARBAPÉNÈMES EN PÉDIATRIE 334
  12. PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ LES PATIENTS INSUFFISANTS RÉNAUX 335
  13. DISTRIBUTION TISSULAIRE 337
  14. TOLÉRANCE DES CARBAPÉNÈMES 339
    - 14.1 Tolérance rénale 339
    - 14.2 Tolérance neurologique des carbapénèmes 345
  15. INDICATIONS DES CARBAPÉNÈMES 346
- A. Bryskier* **9. PÉNÈMES 351**
1. INTRODUCTION 351
  2. CLASSIFICATIONS 351
  3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 353
  4. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 353
    - 4.1 Modifications des positions 5, 6 et 8 353
    - 4.2 Modifications en position 2 354
    - 4.3 Isomères 359
  5. TOLÉRANCE NEUROLOGIQUE ET RÉNALE 360
    - 5.1 Tolérance neurologique 360
    - 5.2 Déhydropeptidase rénale 360
  6. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 361
    - 6.1 Spectre et activité antibactérienne 361
    - 6.2 Mécanismes d'action des pénèmes 364
  7. PHARMACOCINÉTIQUES 366
    - 7.1 Cinétique par voie parentérale 366
    - 7.2 Cinétique par voie orale 368
- P. Le Noc* **10. MONOLACTAMES 374**
1. INTRODUCTION 374
  2. CLASSIFICATION 374
  3. RELATIONS STRUCTURE ACTIVITÉ 376
  4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 377
  5. PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES *IN VITRO* 377
    - 5.1 Activité bactériostatique 377
    - 5.2 Variations de l'activité bactériostatique en fonction de la nature du milieu et de la taille de l'inoculum 381
    - 5.3 Activité bactéricide 381
    - 5.4 Associations d'antibiotiques *in vitro* 382
  6. MÉCANISMES D'ACTION 382
  7. STABILITÉ DES MONOLACTAMES AUX BÉTALACTAMASES 382
    - 7.1 Bétalactamases plasmidiques 382
    - 7.2 Bétalactamases chromosomiques 383
    - 7.3 Mutants de perméabilité 383
  8. INHIBITION DES BÉTALACTAMASES 383
  9. INDUCTION DES BÉTALACTAMASES 384
  10. INTERFÉRENCE DES MONOLACTAMES AVEC LES SYSTÈMES DE DÉFENSE DE L'HÔTE 384

- 11. PHARMACOCINÉTIQUE DES MONOLACTAMES 384
  - 11.1 Constantes pharmacocinétiques chez le volontaire sain 384
  - 11.2 Constantes pharmacocinétiques chez le patient insuffisant rénal 386
  - 11.3 Constantes pharmacocinétiques chez l'enfant 386
  - 11.4 Constantes pharmacocinétiques chez le sujet âgé 387
  - 11.5 Constantes pharmacocinétiques chez le patient insuffisant hépatique 387
- 12. DISTRIBUTION TISSULAIRE 387
- 13. INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES 388
- 14. TOLÉRANCE 389
- 15. INDICATIONS CLINIQUES 389

X A. Bryskier

## 11. $\beta$ -LACTAMINES. PRODRUGUES 392

- 1. DÉFINITION D'UNE PRODRUGUE 392
  - 1.1 Définition 392
  - 1.2 Applications des prodrugs 392
  - 1.3 Différentes prodrugs 393
- 2. ABSORPTION INTESTINALE 398
- 3. ABSORPTION DES  $\beta$ -LACTAMINES 399
  - 3.1 Généralités 399
  - 3.2  $\beta$ -lactamines 399
  - 3.3 Systèmes de transport 400
- 4. PRODRUGUES PÉNICILLINES 404
  - 4.1 Les pénicillines 404
- 5. CÉPHALOSPORINES 411
- 6. PÉNÈMES 416
- 7. CARBAPÈNÈME 416
  - 7.1 GV 104326 416
  - 7.2 DZ-2640 419
- 8. MÉTABOLISME 419
  - 8.1 Isomérisation  $\Delta^{3-2}$  420
  - 8.2 Pivaloyloxyméthyle 421
  - 8.3 Chaîne isopropoxycarboxyloxyéthyl 423
  - 8.4 Noyau acyloxyallyle 423
  - 8.5 Cyclohexanol (céfotiam-hexétil) 424
  - 8.6 Céfurixime-axétil 426

X R. Labia

## 12. LE PEPTIDOGLYCANE ET LE MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES. $\beta$ -LACTAMINES 429

- 1. INTRODUCTION 429
- 2. LE PEPTIDOGLYCANE ET LA PAROI BACTÉRIENNE 429
  - 2.1 Structure chimique du peptidoglycane 430
  - 2.2 Synthèse du peptidoglycane 431
  - 2.3 Les protéines liant la pénicilline 432
- 3. CONCLUSION 434
  - Les  $\beta$ -lactamines : des analogues du D-Ala, D-Ala ? 434

X R. Labia

## 13. RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX $\beta$ -LACTAMINES PAR PRODUCTION DE $\beta$ -LACTAMASES 436

- 1. INTRODUCTION 436
- 2. IDENTIFICATION DES  $\beta$ -LACTAMASES 436
- 3. CLASSIFICATION DES BÊTA-LACTAMASES SELON AMBLER 437
- 4. BÊTA-LACTAMASES DE LA CLASSE A 438
  - 4.1 Bêta-lactamases de type TEM 438
  - 4.2 Bêta-lactamases de type SHV 438
  - 4.3 Bêta-lactamases de type CARB 439
  - 4.4 Bêta-lactamases de klebsiella oxytoca 439
- 5. CONSTANTES MOLÉCULAIRES DES BÊTA-LACTAMASES 440
- 6. RÉSISTANCE PLASMIDIQUE AUX CÉPHALOSPORINES DE TROISIÈME GÉNÉRATION 441
  - 6.1  $\beta$ -lactamases mutées, dérivées des enzymes SHV et TEM 442
  - 6.2 Mobilisation de gènes chromosomiques 444
- 7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 445

X A. Kazmierczak

**14. INHIBITEURS DE  $\beta$ -LACTAMASES 446**

1. INTRODUCTION 446
2.  $\beta$ -LACTAMASES ET RÉACTIONS D'HYDROLYSE 447
3.  $\beta$ -LACTAMASES ET RÉACTIONS D'INHIBITION 448
4. ACTIVITÉ *IN VITRO* DES INHIBITEURS DE  $\beta$ -LACTAMASES 451
5. PHARMACOCINÉTIQUE DES INHIBITEURS 456
6. CONCLUSION 457

A. Bryskier

**15.  $\gamma$ -LACTAMINES ET DÉRIVÉS 458**

1. INTRODUCTION 458
2.  $\gamma$ -LACTAMINES 458
3. PYRAZOLIDINONES 460
4. LACTIVICINES 461

P. Veyssier

**16. AMINOGLYCOSIDES. AMINOCYCLITOLS 465**

1. INTRODUCTION 465
2. STRUCTURE CHIMIQUE ET CLASSIFICATION 465
3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 469
4. SPECTRE ANTIBACTÉRIEN ET ACTIVITÉ 470
5. MODE D'ACTION DES AMINOGLYCOSIDES 471
6. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ DES AMINOGLYCOSIDES 472
7. MÉCANISMES DE LA RÉSISTANCE BACTÉRIENNE AUX AMINOGLYCOSIDES 473
8. PHARMACOLOGIE DES AMINOGLYCOSIDES 475
9. PHARMACOLOGIE CHEZ L'HOMME 475
10. MÉTABOLISME ET EXCRÉTION 476
11. COMPORTEMENT RÉNAL DES AMINOGLYCOSIDES ET SES EFFETS 477
12. DISTRIBUTION DANS LES TISSUS ET LIQUIDES DE L'ORGANISME 477
13. PHARMACOCINÉTIQUE EN FONCTION DU TERRAIN 478
  - Patient insuffisant rénal 478
  - Chez le malade âgé, l'obèse, le malade déshydraté, le grand brûlé et le malade fébrile 479
  - Chez l'enfant et dans la période périnatale 479
14. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES 480
  - Interactions médicamenteuses 480
  - Incompatibilités physico-chimiques des aminoglycosides 482
  - Risques d'interférences avec les tests biologiques 483
15. INCIDENTS ET ACCIDENTS LIÉS AUX AMINOGLYCOSIDES 483
  - Néphrotoxicité 483
  - Toxicité cochléo-vestibulaire 486
  - Action curarisante 486
  - Autres effets indésirables 487
16. POSOLOGIE - VOIE D'ADMINISTRATION 487
  - Voie d'administration 487
  - Posologie 487
17. INDICATIONS CLINIQUES ACTUELLES DES AMINOGLYCOSIDES 488
18. CONCLUSION 489

A. Bryskier

**17. SPECTINOMYCINE 491**

1. STRUCTURE ET STRUCTURE ACTIVITÉ DE LA SPECTINOMYCINE 491
2. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 492
3. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 492
4. MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE 494
5. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE DE *N. GONORRHOEA* 494
6. CONCENTRATIONS CRITIQUES 495
7. PHARMACOCINÉTIQUES 495
  - 7.1 Spectinomycine 495
  - 7.2 Trospectomycine 496
8. ACMIMYCINE 496

A. Bryskier, E. Bergogne-Bérézin	<b>18. MACROLIDES</b>	<b>499</b>
	<b>1. DÉFINITION DES MACROLIDES</b>	<b>499</b>
	<b>2. CLASSIFICATIONS</b>	<b>499</b>
	<b>3. L'ÉRYTHROMYCINE A ET SES PROBLÈMES</b>	<b>500</b>
	3.1 Contexte épidémiologique du début des années 50	500
	3.2 La découverte de l'érythromycine et des autres macrolides	501
	3.3 L'érythromycine A et ses problèmes	501
	3.4 L'érythromycine A : solutions galéniques et chimiques	501
	3.5 Échecs et déceptions de ces formes d'érythromycine A	502
	3.6 Limite du stéarate d'érythromycine A	502
	3.7 Limite des dérivés 2'-ester	503
	3.8 Autres macrolides	504
	3.9 Le renouveau des macrolides	504
	3.10 La recherche de nouveaux macrolides	504
	3.11 Modifications de l'érythronolide A	505
	3.12 Comment augmenter la stabilité en milieu acide	505
	3.13 Caractéristiques des nouvelles molécules	506
	3.14 Apports des nouveaux macrolides	506
	3.15 La recherche continue	506
	<b>4. RELATIONS STRUCTURE ACTIVITÉ</b>	<b>507</b>
	4.1 Modifications chimiques de l'érythromycine A	507
	4.2 Les azalides	509
	<b>5. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES</b>	<b>511</b>
	5.1 Propriétés physico-chimiques	511
	5.2 Stabilité en milieu acide	511
	<b>6. ACCUMULATION INTRACELLULAIRE DES MACROLIDES</b>	<b>514</b>
	<b>7. ACTIVITÉ <i>IN VITRO</i> DES MACROLIDES</b>	<b>515</b>
	7.1 Spectre antibactérien naturel	515
	7.2 Activité des macrolides naturels sur les pyogènes banals	515
	7.3 Activité <i>in vitro</i> sur les pyogènes banals des macrolides des groupes II <sub>A</sub> et II <sub>B1</sub>	516
	7.4 Activité <i>in vitro</i> des macrolides à 16 chaînons (groupes III et IV)	521
	<b>8. MÉCANISME(S) D'ACTION DES MACROLIDES</b>	<b>523</b>
	<b>9. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE À L'ÉRYTHROMYCINE A</b>	<b>524</b>
	<b>10. MÉCANISME(S) DE RÉSISTANCE</b>	<b>527</b>
	10.1 Modification de la cible ribosomale	527
	10.2 Mécanisme(s) de résistance par inactivation	529
	10.3 Mécanisme de résistance par efflux	531
	10.4 Autres mécanismes	533
	10.5 Association des mécanismes de résistance	533
	<b>11. PHARMACOCINÉTIQUE PLASMATIQUE DES MACROLIDES</b>	<b>533</b>
	11.1 Sujet jeune sain - cinétiques par voie orale	533
	11.2 Cinétiques des macrolides par voie intraveineuse	536
	11.3 Doses répétées	538
	11.4 Effet repas	538
	<b>12. PHARMACOCINÉTIQUES À DIFFÉRENTS ÂGES DE LA VIE</b>	<b>539</b>
	12.1 Pharmacocinétique chez le patient âgé	540
	12.2 Pharmacocinétique en pédiatrie	542
	<b>13. PHARMACOCINÉTIQUES SUR DES TERRAINS PATOLOGIQUES</b>	<b>545</b>
	13.1 Insuffisance hépatique	545
	13.2 Patients insuffisants rénaux	548
	<b>14. CINÉTIQUE PAR VOIE RECTALE</b>	<b>548</b>
	<b>15. MÉTABOLISME</b>	<b>549</b>
	15.1 Métabolisme des dérivés de l'érythromycine A	549
	<b>16. DISTRIBUTION TISSULAIRE</b>	<b>552</b>
	16.1 Appareil respiratoire	553
	16.2 Appareil génital	553
	16.3 Autres sites de distribution	553
	<b>17. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b>	<b>554</b>
	17.1 Liste des médicaments	554
	17.2 Métabolisme hépatique	554
	<b>18. AUTRES EFFETS DES MACROLIDES</b>	<b>557</b>
	18.1 Activité antiparasitaire des macrolides	557
	18.2 Activité prokinétique de l'érythromycine A	559
	18.3 Effets cardio-vasculaires	559
	18.4 Effets anti-inflammatoires	560

- 19. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 560**  
 19.1 Indications cliniques classiques 560  
 19.2 Indications cliniques non conventionnelles 561  
 19.3 Recherches cliniques 561

*A. Bryskier* **19. KÉTOLIDES 563**

- 1. INTRODUCTION 563**  
**2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX MACROLIDES 564**  
**3. CLASSIFICATION 565**  
**4. LES KÉTOLIDES 566**  
 4.1 Les précurseurs des kétolidés 566  
 4.2 Structure des kétolidés 568  
 4.3 Caractéristiques des kétolidés 569  
 4.4 Relation structure activité des kétolidés 569  
**5. TÉLITHROMYCINE (HMR 3647) 574**  
 5.1 Propriétés physico-chimiques 574  
 5.2 Activité antibactérienne *in vitro* 575  
 5.3 Mécanismes d'action 581  
 5.4 Mécanisme de résistance et kétolidés 581  
 5.5 Pharmacodynamie 583  
 5.6 Concentrations intracellulaires 584  
 5.7 Pharmacocinétique HMR 3647 585  
**6. TE-810 585**  
 6.1 Structure 585  
 6.2 Propriétés physico-chimiques 585  
 6.3 Activité *in vitro* et *in vivo* 585  
 6.4 Pharmacocinétiques animales 586  
**7. TE-802 586**  
 7.1 Propriétés physico-chimiques 586  
 7.2 Relation structure activité 586  
 7.3 Activités antibactériennes 586  
**8. 11,12 CARBAMATE, 6 ARYLALKYLE KÉTOLIDE 587**  
**9. AUTRES DÉRIVÉS DESCLADINOSYLES 588**  
 9.1 TEA 0769 et TEA 0777 588  
 9.2 Dérivés 2,3 anhydroérythromycine A 588  
 9.3 3-déoxy clarithromycine 590

*A. Bryskier* **20. STREPTOGRAMINES 595**

- 1. INTRODUCTION 595**  
**2. CLASSIFICATIONS ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES STREPTOGRAMINES NATURELLES 595**  
 2.1 Complexe moléculaire 595  
 2.2 Streptogramines du groupe A 595  
 2.3 Streptogramine du groupe B 596  
 2.4 Propriétés physico-chimiques des streptogramines 598  
 2.5 Activités antibactériennes 599  
**3. PRISTINAMYCINES 599**  
 3.1 Pristinamycine I 599  
 3.2 Pristinamycine II 600  
 3.3 Relation structure activité de la pristinamycine 600  
 3.4 Activité antibactérienne de la pristinamycine 601  
 3.5 Mécanisme d'action de la pristinamycine 603  
 3.6 Résistance des streptogramines 603  
 3.7 Pharmacocinétique de la pristinamycine 605  
 3.8 Interférences médicamenteuses 606  
**4. RP 59500 607**  
 4.1 Relation structure activité 607  
 4.2 Activité antibactérienne 609  
 4.3 Pharmacocinétique 611  
**5. RPR 106972 612**

*A. Bryskier* **21. LINCOSAMINES 616**

- 1. INTRODUCTION 616**  
**2. PHARMACOCINÉTIQUE 624**  
 Cinétique plasmatique 624

- A. Bryskier* **22. OXAZOLIDINONES 633**
- INTRODUCTION 633
  - STRUCTURES CHIMIQUES 633
  - RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 635
  - PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 636
  - ACTIVITÉS ANTIBACTÉRIENNES 636
  - ACTIVITÉ MICROBIOLOGIQUE *IN VIVO* 639
  - MÉCANISME D'ACTION ET DE RÉSISTANCE 640
  - PHARMACOCINÉTIQUES 641
    - Méthodes de dosages 641
    - Cinétiques animales 641
    - Cinétique humaine 641
  - RECHERCHE DE NOUVELLES MOLÉCULES 642
- A. Bryskier* **23. ACIDE FUSIDIQUE 645**
- 1. INTRODUCTION 645
  - 2. CLASSIFICATIONS 645
    - 2.1 Acide fusidique 646
    - 2.2 Acide hévolique 647
    - 2.3 Céphalosporine P<sub>1</sub> 648
  - 3. PRODUCTION 648
  - 4. STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 648
    - 4.1 Structure 648
    - 4.2 Propriétés physico-chimiques 648
  - 5. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 649
    - 5.1 Modification du cycle B (modification G) 650
    - 5.2 Modification du cycle A (modification H) 650
    - En conclusion 650
  - 6. PROPRIÉTÉS TOXICOLOGIQUES ET PHARMACOLOGIQUES 650
  - 7. PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES 650
  - 8. MÉCANISMES D'ACTION 652
  - 9. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 653
    - 9.1 Épidémiologie de la résistance 653
    - 9.2 Sélection de souches mutantes *in vitro* 653
    - 9.3 Résistance extrinsèque 653
    - 9.4 Résistance acquise 653
  - 10. ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES 653
  - 11. ACTIVITÉ ANTIPARASITAIRE 653
  - 12. CINÉTIQUES PLASMATIQUES 654
    - 12.1 Méthodes de dosage 654
    - 12.2 Cinétique par voie orale 654
    - 12.3 Cinétique par voie intraveineuse 654
    - 12.4 Élimination 654
    - 12.5 Métabolisme 654
    - 12.6 États physiopathologiques 655
  - 13. DISTRIBUTION TISSULAIRE 655
  - 14. INDICATIONS CLINIQUES 656
- R. Chang, F. Bellido* **24. CYCLINES 657**
- 1. INTRODUCTION 657
  - 2. STRUCTURES CHIMIQUES 657
  - 3. CLASSIFICATION 659
  - 4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 659
  - 5. PROPRIÉTÉS *IN VITRO* 660
  - 6. MÉCANISMES D'ACTION 662
  - 7. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 663
  - 8. PHARMACOCINÉTIQUE PLASMATIQUE 663
  - 9. DISTRIBUTION TISSULAIRE 664
  - 10. INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES 664
  - 11. TOLÉRANCE 665
  - 12. INDICATIONS CLINIQUES 667

- A. Bryskier **25. NOUVELLES TÉTRACYCLINES 669**
1. INTRODUCTION 669
  2. CLASSIFICATION DES CYCLINES 669
    - 2.1 Groupe 1 670
    - 2.2 Groupe 2 670
  3. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE AUX TÉTRACYCLINES 671
    - 3.1 Efflux 671
    - 3.2 Ribosome 673
    - 3.3 Modification de la tétracycline 674
  4. MODIFICATIONS STRUCTURALES DES TÉTRACYCLINES 674
  5. LES CYCLINES BACTÉRICIDES 674
  6. DACTYLOCYCLINES 675
  7. GLYCYLCYCLINES 676
    - 7.1 Modifications structurales 676
    - 7.2 Mécanismes de résistance 677
    - 7.3 Activité antibactérienne 677
  8. LES DÉRIVÉS 8-MÉTHOXYCHLORTÉTRACYCLINES 680
    - 8.1. Activité antibactérienne 680
    - 8.2. Cinétique chez le singe 680
- A. Bryskier **26. FLUOROQUINOLONES 683**
1. INTRODUCTION 683
  2. STRUCTURES CHIMIQUES DES FLUOROQUINOLONES 684
  3. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 687
    - 3.1 Phamacophore 688
    - 3.2 Activité antibactérienne 688
    - 3.3 Isomères optiques 689
    - 3.4 Activité antimycobactérie 691
    - 3.5 Quinolones estérifiées 692
    - 3.6 Quinolones d'origine naturelle 694
  4. CLASSIFICATIONS 696
    - 4.1 Classification chimique 696
    - 4.2 Classification biologique 699
    - 4.3 Classification en fonction des propriétés physico-chimiques 700
  5. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE DES FLUOROQUINOLONES 702
    - 5.1 Facteurs affectant l'activité *in vitro* des fluoroquinolones 702
    - 5.2 Cocci et bacilles à Gram positif 704
    - 5.3 Bacilles à Gram positif 706
    - 5.4 Entérobactéries 706
    - 5.5 Autres bacilles à Gram-négatif 707
    - 5.6 Autres agents pathogènes 709
    - 5.7 Bactéries à développement anaérobie 712
    - 5.8 Agents des infections respiratoires 714
    - 5.9 Agents des maladies sexuellement transmises 716
    - 5.10 Agents bactériens responsables des infections après une morsure 718
    - 5.11 Activité *in vitro* des fluoroquinolones au stade préclinique 718
    - 5.12 Associations 4-quinolones et autres antibiotiques 719
    - 5.13 Concentrations critiques en France 720
    - 5.14 Concentrations intracellulaires 720
  6. MÉCANISMES D'ACTION DES FLUOROQUINOLONES 721
    - 6.1 Transport transmembranaire 722
    - 6.2 Concentration intrabactérienne 723
    - 6.3 Cibles cellulaires : ADN gyrase et/ou topoisomérase IV 727
    - 6.4 Régulation génique 733
    - 6.5 Réponse de « détresse » 735
    - 6.6 Modification du peptidoglycane 736
    - 6.7 Rôle de l'oxygène 736
    - 6.8 Interaction des 4-quinolones avec l'ARN bactérien 737
    - Conclusion 739
  7. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES FLUOROQUINOLONES 739
    - 7.1 Résistance acquise 739
    - 7.2 Résistance intrinsèque 749
    - 7.3 4-quinolones et plasmides 750
  8. PHARMACODYNAMIE 750
    - 8.1 Activité bactéricide 750
    - 8.2 Effets post antibiotiques (EPA) 751
    - 8.3 Pouvoir bactéricide du sérum 751

8.4 Paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et efficacité	751
8.5 Pharmacodynamie et efficacité thérapeutique chez l'homme	752
<b>9. PHARMACOCINÉTIQUE</b>	<b>752</b>
9.1 Cinétique <i>per os</i> chez le sujet jeune	753
9.2 Cinétique parentérale	755
9.3 Cinétiques après des doses multiples	756
9.4 Biodisponibilité	757
9.5 Effets repas	758
9.6 Cinétique chez les sujets âgés	760
9.7 Cinétique chez les patients insuffisants rénaux	760
9.8 Insuffisance hépatique	761
9.9 Métabolisme	762
9.10 Cinétique chez les patients brûlés	765
9.11 Cinétique chez la femme enceinte ou allaitante	766
9.12 Pharmacocinétique chez les patients sidéens	766
<b>10. DISTRIBUTION TISSULAIRE</b>	<b>767</b>
10.1 Tissu respiratoire	767
10.2 Tissus ORL	768
10.3 Tissu cardiaque	769
10.4 Tissus urinaires	770
10.5 Tissu gynécologique	770
10.6 Tissu cutané et sous-cutané	770
10.7 Système nerveux central	771
10.8 Tissus hépatobiliaires	772
10.9 Tissus osseux	772
10.10 Pancréas	773
10.11 Œil	773
10.12 Salive et tissus dentaires	774
10.13 Colostrum	774
10.14 Liquide phlycténaire	775
10.15 Élimination dans les cheveux	775
<b>11. INTERACTIONS</b>	<b>775</b>
11.1 Interactions pendant le processus d'absorption	775
11.2 Pansement gastriques et anti-ulcéreux	776
11.3 Interaction avec les ions $Ca^{2+}$ , $Mg^{2+}$ , $Fe^{2+}$	779
11.4 Théophylline	779
11.5 Anti-inflammatoires non stéroïdiens	779
11.6 Anticoagulants	781
11.7 Didanosine	781
11.8 Caféine	782
11.9 Interaction avec l'éthanol	782
11.10 Interaction avec la digoxine	782
11.11 Interactions des fluoroquinolones avec d'autres agents antibactériens	783
11.12 Zidovudine	785
11.13 Morphine	785
11.14 Ciclosporine	786
11.15 Terfénaire	786
<b>12. INDICATIONS CLINIQUES</b>	<b>786</b>
12.1 Infections génito-urinaires	786
12.2 Maladies sexuellement transmissibles	788
12.3 Infections gastro-intestinales	789
12.4 Fièvre typhoïde	791
12.5 Infections respiratoires	792
12.6 Infections de la sphère ORL	796
12.7 Infections ostéo-articulaires	797
12.8 Infections des parties molles	798
12.9 Infections gynécologiques	799
12.10 Infections diverses	799
12.11 Prévention des infections postchirurgicales	803
12.12 Infections hépatobiliaires	803
12.13 Infections chez le patient neutropénique	803
12.14 Infections postchirurgicales	805
12.15 Pédiatrie	805
12.16 Infections parasitaires	807
<b>13. TOLÉRANCE</b>	<b>808</b>
13.1 Effets indésirables notifiés pendant les essais cliniques pré-enregistrement	808
13.2 Effets indésirables sur le système nerveux central	811
13.3 Effets indésirables rhumatologiques	813
13.5 Troubles hématologiques	813
13.6 Troubles métaboliques	813
13.7 Tolérance rénale	814

- 13.8 Troubles gastro-intestinaux 814
- 13.9 Toxicité oculaire 814
- 13.10 Hépatite 814
- 13.11 Cardiotoxicité 814
- 13.12 Anomalies des tests de laboratoires 815
- 13.13 Interaction avec les opiacés 815
- 13.14. Impact sur la flore fécale 815
- 13.15 Les risques d'intolérance des quinolones du groupe III  
sont résumés dans la figure 67 816

A. Bryskier

## 27. INHIBITEURS DE L'ADN-GYRASE AUTRES QUE LES FLUOROQUINOLONES 817

- 1. INTRODUCTION 817
- 2. LES CINODINES 817
- 3. LA COUMAMIDINE 818
- 4. PYRIMIDO[1,6-A]BENZIMIDAZOLES 819
- 5. CYCLOTHIALIDINE (RO 09-1437) 819
- 6. CLÉROCIDINE 822
- 7. DÉRIVÉS 2-PYRIDONE CARBOXYLIQUES 822
  - Propriétés physico-chimiques 823
  - Activité *in vitro* 824
- 8. CJ-12371, CJ-12372 825
- 9. MICROCINE B-17 826

A. Bryskier

## 28. CODROGUES 830

- 1. INTRODUCTION 830
- 2. RATIONNEL DE CES MOLÉCULES 830
- 3. DÉFINITION 832
- 4. CLASSIFICATION 832
  - 4.1 Les molécules associées 832
  - 4.2 Liaison  $\beta$ -lactamine-fluoroquinolone 833
  - 4.3 Liaison au niveau de la  $\beta$ -lactamine 833
  - 4.4 Liaisons intermoléculaires 834
- 5. MÉCANISMES D'ACTION 834
  - 5.1 Activité de type  $\beta$ -lactamine 835
  - 5.2 Activité de type fluoroquinolone 836
  - 5.3 Analyse du mécanisme d'action 837
- 6. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 837
- 7. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 838
  - 7.1 Propriétés physico-chimiques de Ro 23-9424 838
  - 7.2 Autres dérivés 838
- 8. DÉRIVÉS DE TYPE CÉPHALOSPORINES 838
  - 8.1 Dérivés 3'-esters 839
  - 8.2 Carbamates 842
  - 8.3 Dérivés de type liaison amine secondaire 844
  - 8.4 Dérivés de type liaison amine tertiaire 844
  - 8.5 Dérivés de type thioester 845
  - 8.6 Dérivés de type ammonium quaternaire 845
  - 8.7 Dérivés de type dithiocarbamates 846
  - 8.8 Dérivés de type carboxamide 847
- 9. ASSOCIATION PÉNÈME-QUINOLONES 847
  - 9.1 Ro 25-0447 847
  - 9.2 Séries de Farmitalia 849
  - 9.3 Séries Norwich (Procter-Gamble) 849
- 10. CARBAPÉNÈMES - FLUOROQUINOLONES 850
  - 10.1 Séries synthétisées par Hoffman-Laroche 850
  - 10.2 Carbapénèmes - Quinolones - Procter-Gamble 851
- 11. PÉNICILLINE - QUINOLONE 851
- 12. MONOBACTAME - QUINOLONE 852

A. Bryskier, M. Klich **29. ANTIBIOTIQUES COUMARINIQUES : NOVOBIOCINE, COUMERMYCINE, CLOROBIOCINE 856**

1. INTRODUCTION 856
2. STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 856
  - 2.1 Novobiocine 856
  - 2.2 Clorobiocine 857
  - 2.3 Coumermycine 857
  - 2.4 Rubradirine 858
  - 2.5 BL-C43 859
3. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 860
4. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE *IN VITRO* 861
5. NOVOBIOCINE - TESTS DE LABORATOIRE 862
6. MÉCANISME D'ACTION 862
  - 6.1 Fragment protéique de 43 kDa 863
  - 6.2 Site de fixation de l'ATP 863
  - 6.3 Interactions entre les sous-unités A et B 863
  - 6.4 Site de fixation des dérivés coumariniques 864
7. TOXICOLOGIE 865
8. PHARMACOCINÉTIQUE 865
  - 8.1 Cinétique de la novobiocine 865
  - 8.2 Cinétique de la coumermycine A<sub>1</sub> 865
  - 8.3 Concentration tissulaire 866

A. Bryskier, C. Agouridas **30. ANTIBIOTIQUES PEPTIDIQUES 867**

1. INTRODUCTION 867
2. ANTIBIOTIQUES D'ORIGINE DIVERSE 868
  - 2.1 Anticancéreux 868
  - 2.2 Peptides hormonaux et neuropeptides 868
3. LES LANTIBIOTIQUES 870
  - 3.1 Classification 870
  - 3.2 Mersacidine 871
  - 3.3 Actagardine 872
  - 3.4 Gallidermine 873
4. GROUPE I - PEPTIDES LINÉAIRES 873
  - 4.1 Groupe Ia : dipeptides 873
  - 4.2 Groupe Ib : oligopeptides linéaires 879
5. GROUPE II : PEPTIDES CYCLIQUES 880
  - 5.1 Acides aminés 880
  - 5.2 Peptides cycliques 883
6. GROUPE III : GLYCOPEPTIDES 886
  - 6.1 Introduction 886
  - 6.2 Structures des glycopeptides 887
  - 6.3 Classification 887
  - 6.4 Propriétés biologiques 889
  - 6.5 Relation structure activité 890
7. GROUPE IV : LIPOGLYCOPEPTIDES 891
  - 7.1 Groupe IVA : les dérivés glycopospholipides 892
  - 7.2 Groupe IV B : Lipoglycodepsipeptides 895
8. GROUPE V : LIPOPEPTIDES 898
  - 8.1 Lipopeptides linéaires (Groupe V-1) 898
  - 8.2 Lipopeptides cycliques (Groupe V-2) 899
9. GROUPE VI : POLYPEPTIDES THIAZOLIDIQUES 919
  - 9.1 Bacitracine 919
  - 9.2 GE 2270A (MDL 62879) 921
  - 9.3 MDL 63908 922
  - 9.4 Amythiamicines 922
  - 9.5 thioxamycine 922
  - 9.6 Autres molécules 923
10. GROUPE VII : THIOPEPTIDES ET CHROMOPEPTIDES 923
  - 10.1 Thiopeptides 923
  - 10.2 Chromopeptides 924

Y. Domart, P. Veysier **31. VANCOMYCINE, TEICOPLANINE 929**

1. INTRODUCTION 929
2. STRUCTURE 929
3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 931
  - 3.1 Propriétés physico-chimiques de la vancomycine 931
  - 3.2 Propriétés physico-chimiques de la teicoplanine 931
4. DOSAGE 931
  - 4.1 Dosage de la vancomycine 931
  - 4.2 Dosage de la teicoplanine 931
5. MÉCANISME D'ACTION 931
6. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE *IN VITRO*, RÉSISTANCES 932
  - 6.1 Spectre et activité antibactérienne 932
  - 6.2 Phénomènes de résistance 933
  - 6.3 Phénomène de tolérance 934
  - 6.4 Facteurs modifiant l'activité des glycopeptides 934
  - 6.5 Association à d'autres antibiotiques 934
  - 6.6 Effet post-antibiotique, données pharmacodynamiques 934
7. PHARMACOCINÉTIQUE 935
  - 7.1 Pharmacocinétique de la vancomycine 935
  - 7.2 Pharmacocinétique de la teicoplanine 937
8. EFFETS INDÉSIRABLES, TOXICITÉ 939
  - 8.1 Effets indésirables et toxicité de la vancomycine 939
  - 8.2 Effets indésirables et toxicité de la teicoplanine 940
9. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES GLYCOPEPTIDES 940
  - 9.1 Indications de la vancomycine en traitement curatif 940
  - 9.2 Indications de la vancomycine en traitement prophylactique 943
  - 9.3 Indication de la teicoplanine en traitement curatif 943
  - 9.4 Indications de la teicoplanine en traitement prophylactique 944
10. CONCLUSION 945

A. Bryskier

**32. ANSAMYCINES 947**

1. INTRODUCTION 947
2. CLASSIFICATION 948
3. STRUCTURE CHIMIQUE 949
4. RELATION STRUCTURE ACTIVITÉ 950
5. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES RIFAMYCINES 951
6. PRODUCTION DES RIFAMYCINES 952
7. DOSAGES DE LA RIFAMPICINE 953
8. STABILITÉ DES ANSAMYCINES DANS LES MILIEUX DE CULTURE 953
9. MÉCANISMES D'ACTION 954
  - 9.1 Paroi bactérienne 954
  - 9.2 ARN-polymérase-ADN-dépendante 954
  - 9.3 Autres protéines 956
10. RÉSISTANCE 956
11. AUTRES ACTIVITÉS 957
  - 11.1 Activités antivirales 957
  - 11.2 Activité antiparasitaire 957
12. ACTIVITÉ *IN VITRO* 957
13. CINÉTIQUES PLASMATIQUES 960
  - 13.1 Rifabutine 960
  - 13.2 Rifamide 962
  - 13.3 Rifamycine SV 962
  - 13.4 Rifapentine 962
  - 13.5 Dérivés CGP 7040/27557 et 29861 962
  - 13.6 Rifampicine 963
14. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 967
  - 14.1 Tuberculose-lèpre 967
  - 14.2 Infections staphylococciques 967
  - 14.3 Infections dues aux bactéries à Gram-positif 967
  - 14.4 Infections dues à des bactéries à Gram-négatif 968
  - 14.5 Chlamydioses 968
  - 14.6 Autres 968
  - 14.7 Rifaximine 969
15. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 969
16. EFFETS INDÉSIRABLES 970

- A. Fisch* **33. PHÉNICOLÉS 972**
1. INTRODUCTION 972
  2. STRUCTURES CHIMIQUES ET PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 972
    - 2.1 Chloramphénicol 973
    - 2.2 Thiamphénicol 973
  3. PROPRIÉTÉS *IN VITRO* 974
  4. MÉCANISME D'ACTION 975
  5. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 975
  6. PHARMACOCINÉTIQUES PLASMATIQUES 975
    - 6.1 Chez le volontaire sain 975
    - 6.2 Cinétiques chez des sujets particuliers 976
  7. DISTRIBUTION TISSULAIRE 976
  8. INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES 977
  9. TOLÉRANCE 977
    - 9.1 Aplasie médullaire sévère 977
    - 9.2 Hypoplasie médullaire dissociée, tardive et réversible 977
    - 9.3 Autres accidents hématologiques 977
    - 9.4 Syndrome gris 977
    - 9.5 Réactions allergiques 978
    - 9.6 Autres incidents et accidents 978
  10. INDICATIONS CLINIQUES 978

- L. Dubreuil* **34. 5-NITRO-IMIDAZOLES 980**
- INTRODUCTION 980
- STRUCTURE 980
- PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 980
- ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 980
- Bactéricidie 983
- Association à d'autres antibiotiques 983
- Mode d'action 983
- Résistance 984
- Résistance au métronidazole des *Bacteroides* du groupe *fragilis* 985
- Place des imidazoles parmi les antibiotiques actifs sur les anaérobies stricts 985
- PHARMACOCINÉTIQUE DU MÉTRONIDAZOLE 986
- PHARMACOCINÉTIQUE DE L'ORNIDAZOLE 989
- PHARMACOCINÉTIQUE DU TINIDAZOLE 990
- EFFETS INDÉSIRABLES DES 5-NITRO-IMIDAZOLES 990
- MODIFICATIONS DES CONSTANTES BIOCHIMIQUES 990
- INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 991
- INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES 991
- INCOMPATIBILITÉS PHYSICO-CHIMIQUES 992
- POSOLOGIE 992
- Surveillance du traitement 993
- Conclusion 993

- P. Veyssier* **35. INHIBITEURS DE LA DIHYDROFOLATE RÉDUCTASE, NITROHÉTÉROCYCLES (FURANES) ET 8-HYDROXYQUINOLÉINES 995**
1. SULFAMIDES ET ASSOCIATIONS 995
 

Les sulfamides 995
  2. INDICATIONS CLINIQUES DES SULFAMIDES 1001
    - 2.1 Sulfamides utilisés seuls 1001
    - 2.2 Les sulfamides sont habituellement, dans les indications actuelles, utilisés en association 1002
    - 2.3 Association sulfamides-macrolides 1003
    - 2.4 Triméthoprime et sulfamides 1004
    - 2.5 Effets secondaires des associations de triméthoprime et sulfamides 1015
  3. LES SULFONES 1017
    - 3.1 Différentes sulfones 1018
    - 3.2 Activité des sulfones 1019
    - 3.3 Mode d'action des sulfones 1019
    - 3.4 Pharmacologie 1019

- 3.5 Effets indésirables 1019
- 3.6 Indications cliniques de la dapsone 1020
- 3.7 Conclusion 1021

#### 4. NITROHÉTÉROCYCLES : FURANES 1021

- Relation structure activité 1021

#### 5. LES DÉRIVÉS DE L'HYDROXY-8-QUINOLÉINE 1026

- 5.1 Nitroxoline 1026
- 5.2 Dérivés à usage intestinal 1027
- 5.3 Autres dérivés 1027

A. Bryskier

### 36. MUPIROCINE 1030

1. INTRODUCTION 1030
2. STRUCTURE DE L'ACIDE PSEUDOMONIQUE 1030
  - Les acides pseudomoniques B, C et D 1030
3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 1031
4. PROPRIÉTÉS ANTIBACTÉRIENNES 1031
  - 4.1 Activité et spectre antibactérien 1031
  - 4.2 Facteurs affectant l'activité *in vitro* de la mupirocine 1033
  - 4.3 Activités bactériostatiques 1033
  - 4.4 Mécanisme d'action 1034
  - 4.5 Mécanisme de résistance 1034
  - 4.6 Souches tests 1035
5. CINÉTIQUE ET MÉTABOLISME 1035
  - 5.1 Cinétique percutanée 1035
  - 5.2 Cinétique plasmatique 1035
  - 5.3 Métabolisme 1035
6. DÉRIVÉS D'HÉMISYNTHÈSE 1036
7. ACTIVITÉ THÉRAPEUTIQUE 1037
  - 7.1 Antibiothérapie topique 1037
  - 7.2 Infections du revêtement cutané 1037
  - 7.3 Portage de *S. aureus* 1038

E. Bergogne-Bérézin

### 37. FOSFOMYCINE ET DÉRIVÉS 1041

1. INTRODUCTION 1041
2. STRUCTURE CHIMIQUE 1041
3. CLASSIFICATION 1041
4. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 1042
5. PROPRIÉTÉS *IN VITRO* 1043
  - 5.1 Activité antibactérienne 1043
  - 5.2 Activité bactéricide 1045
  - 5.3 Effets de variations des conditions d'expérimentation sur l'activité *in vitro* de la fosfomycine 1045
  - 5.4 Associations *in vitro* de la fosfomycine à d'autres antibiotiques 1046
6. MÉCANISMES D'ACTION DE LA FOSFOMYCINE 1046
  - 6.1 Cible moléculaire de la fosfomycine 1046
  - 6.2 Pénétration de la fosfomycine dans la bactérie 1047
  - 6.3 Autres antibiotiques phosphoniques 1047
  - 6.4 Mécanismes d'action de la fosfomycine associée aux  $\beta$ -lactamines 1048
7. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 1048
8. PHARMACOCINÉTIQUE PLASMATIQUE 1049
  - 8.1 Pharmacocinétique de la fosfomycine chez le volontaire sain 1049
  - 8.2 Pharmacocinétique de la fosfomycine chez des sujets autres que les adultes volontaires sains 1049
  - 8.3 Pharmacocinétique de la fosfomidomycine et de l'alafosfaline 1050
  - 8.4 Pharmacocinétique de la fosfomycine-trométamol 1051
9. DISTRIBUTION TISSULAIRE 1051
10. INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES 1053
11. TOLÉRANCE 1054
12. INDICATIONS CLINIQUES 1055

A. Bryskier

### 38. ÉVERNINOMICINES 1058

- ÉVERNINOMICINES 1058
- SCH 27899 1059

- A. Bryskier* **39. PALDIMYCINE 1062**
1. INTRODUCTION 1062
  2. STRUCTURE DES PAULOMYCINES 1063
  3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 1063
  4. ACTIVITÉ *IN VITRO* 1063
- A. Bryskier* **40. PRIMYCINE 1066**
1. INTRODUCTION 1066
  2. STRUCTURE CHIMIQUE 1066
  3. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES 1067
  4. TOXICOLOGIE 1067
  5. ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE 1067
  6. PHARMACOCINÉTIQUE 1068
- J. Grosset* **41. ANTITUBERCULEUX 1069**
1. INTRODUCTION 1069
  2. LES ANTIBIOTIQUES ANTITUBERCULEUX 1069
    - 2.1 Les antibiotiques de première ligne 1070
    - 2.2 Les antibiotiques de deuxième ligne 1076
    - 2.3 Les nouveaux antibiotiques actifs sur *M. tuberculosis* 1078
  3. LA RÉSISTANCE DU BACILLE TUBERCULEUX AUX ANTIBIOTIQUES 1079
    - 3.1 Nature de la résistance 1079
    - 3.2 Fréquence de la résistance 1080
    - 3.3 La mesure de la résistance 1081
  4. LES BASES RATIONNELLES DU TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX 1081
    - 4.1 Les facteurs en jeu 1081
    - 4.2 Les objectifs du traitement antituberculeux 1082
    - 4.3 La conduite du traitement antituberculeux : associations antibiotiques recommandées 1083
- J. Grosset* **42. TRAITEMENT ANTIBACTÉRIEN DE LA LÈPRE 1086**
1. INTRODUCTION 1086
  2. LES ANTIBIOTIQUES DISPONIBLES 1086
    - 2.1 Les sulfones 1086
    - 2.2 La rifampicine 1089
    - 2.3 La clofazimine 1091
    - 2.4 Thioamides 1092
    - 2.5 Autres antibiotiques antilépreux 1093
  3. LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE AVANT LA POLYCHIMIOTHÉRAPIE 1093
  4. LE TRAITEMENT DE LA LÈPRE PAR POLYCHIMIOTHÉRAPIE 1094
    - 4.1 Bases théoriques de la polychimiothérapie 1094
    - 4.2 Les schémas thérapeutiques recommandés par l'OMS 1097
    - 4.3 Résultats de la polychimiothérapie standard OMS 1098
  5. LES RECHERCHES ACTUELLES EN CHIMIOTHÉRAPIE DE LA LÈPRE 1098
    - 5.1 Possibles améliorations de la polychimiothérapie OMS 1099
    - 5.2 Nouveaux antibiotiques antilépreux 1099
    - 5.3 Schémas thérapeutiques en cours d'étude 1100
- R. Grillot, B. Lebeau* **43. ANTIFONGIQUES SYSTÉMIQUES 1104**
1. INTRODUCTION 1104
  2. ANTIBIOTIQUES ANTIFONGIQUES 1106
    - Griseofulvine 1106
  3. ANTIFONGIQUES POLYÉNIQUES 1108
    - 3.1 Amphotéricine B 1108
    - 3.2 Amphotéricine B liposomale 1115
  4. ANTIFONGIQUES CHIMIQUES 1116
    - 4.1 5-Fluorocytosine, ou flucytosine 1116
    - 4.2 Dérivés azolés 1120
  5. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES 1129

A. Bryskier

**44. CIBLES ANTIFONGIQUES  
ET RECHERCHES ANTIFONGIQUES 1133**

1. INTRODUCTION 1133
2. CIBLES DES ANTIFONGIQUES 1134
  - 2.1 Membrane cytoplasmique 1134
  - 2.2 Paroi fongique 1150
3. ANTIFONGIQUES DIVERS 1169
  - 3.1 Dérivés stéroïdiens 1169
  - 3.2 YM 47522 1170
  - 3.3 SCH 2137 1170
  - 3.4 CAN 296 1170
  - 3.5 Aranosine 1170
  - 3.6 UK-3A 1170
  - 3.7 Dérivés de l'ambruticine 1171
  - 3.8 Antifongiques macrocycliques 1171
  - 3.9 Divers lipopeptides antifongiques 1173
  - 3.10 Autres peptides cycliques 1173
  - 3.11 Dérivés naturels 1174
4. AUTRES SITES POTENTIELS 1175
5. MÉCANISMES DE RÉSISTANCE 1175

O. Petitjean, M. Prévot,  
M. Tod, P. Nicolas**45. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES  
AU COURS DES TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES 1176**

1. INTRODUCTION 1176
2. INTERACTIONS PORTANT SUR LA PHASE D'ABSORPTION ORALE 1176
  - 2.1 Formation de chélates insolubles ou peu solubles 1176
  - 2.2 Cas particulier du charbon actif et des résines échangeuses d'ions 1179
  - 2.3 Interactions liées à l'élévation du pH digestif 1180
  - 2.4 Interactions portant sur les transporteurs digestifs 1181
3. INTERACTIONS PORTANT SUR LA PHASE DE DISTRIBUTION 1182
  - 3.1 Interactions sur les protéines circulantes 1182
  - 3.2 Interactions sur les protéines de structure 1182
  - 3.3 Pénétration intracellulaire 1183
4. INTERACTIONS SUR LES PROCESSUS D'ÉLIMINATION 1183
  - 4.1 Élimination rénale 1183
  - 4.2 Élimination biliaire 1184
  - 4.3 Élimination métabolique 1184

X A. Andreumont

**46. TRAITEMENTS ANTIBIOTIQUES  
ET ÉCOSYSTÈME INTESTINAL 1192**

1. POURQUOI CE CHAPITRE ? 1192
2. LA COMPOSITION DE LA FLORE COLIQUE 1192
3. SPÉCIFICITÉ ET STABILITÉ 1193
4. FLORE DOMINANTE ET SOUS-DOMINANTE 1193
5. INFECTIONS DUES AUX BACTÉRIES DE LA FLORE INTESTINALE 1193
6. FLORES RÉSIDENTE, TRANSITOIRE, PATHOGÈNE 1194
7. RÉSISTANCE À LA COLONISATION, EFFETS DE BARRIÈRE,  
ANTAGONISMES MICROBIENS 1194
8. LES MÉTHODES D'ÉTUDES DE L'EFFET DES ANTIBIOTIQUES  
SUR LA RÉSISTANCE À LA COLONISATION 1195
9. L'EFFET DES ANTIBIOTIQUES SUR LA FLORE RÉSIDENTE  
ET LA DÉCONTAMINATION 1195
10. LES RISQUES DE LA DÉCONTAMINATION 1196
11. EN CONCLUSION 1196

J.M. Husson, C. Lim,  
A. Bryskier

## 47. ASSURANCE DE LA QUALITÉ CLINIQUE ET LE DÉVELOPPEMENT INTERNATIONAL DES NOUVEAUX AGENTS ANTI-INFECTIEUX 1198

### 1. INTRODUCTION 1198

### 2. ASSURANCE DE QUALITÉ DE L'ÉTUDE CLINIQUE DU MÉDICAMENT 1198

- 2.1 Principes d'un système d'assurance de qualité (SAQ) 1199
- 2.2 Dispositions réglementaires : les « bonnes pratiques cliniques » (BPC) 1200
- 2.3 Système d'assurance qualité de l'étude clinique d'un agent anti-infectieux 1202
- 2.4 Audits et inspections 1204
- 2.5 Qualité scientifique de l'essai et BPC 1205

### 3. PROBLÈMES POSÉS PAR L'ÉVALUATION CLINIQUE DES AGENTS ANTI-INFECTIEUX 1206

- 3.1 Spécificité de l'étude clinique d'un anti-infectieux 1206
- 3.2 Différences entre les anti-infectieux et les autres médicaments 1206

### 4. ÉTAT ACTUEL DE L'ACCEPTATION DES ÉTUDES CLINIQUES À L'ÉTRANGER POUR L'ENREGISTREMENT INTERNATIONAL D'UN AGENT ANTI-INFECTIEUX 1206

- 4.1 Qualité intrinsèque d'une étude clinique 1206
- 4.2 Acceptation en Europe (UE + AELE) des études françaises 1207
- 4.3 Japon 1207
- 4.4 USA 1207

### CONCLUSIONS 1208

### INDEX 1210

CET ouvrage collectif est destiné à devenir un livre de référence sur les agents antibactériens. Il servira comme outil de travail pour tous ceux qui s'intéressent à la chimiothérapie anti-infectieuse. Il comporte 47 chapitres regroupant toutes les classes thérapeutiques parmi les antibactériens et certains chapitres destinés au développement de ces médicaments. Dans chaque chapitre, les connaissances en matière de chimie, de microbiologie, de pharmacocinétique sont réunies donnant une vue aussi complète que possible sur une classe chimique donnée. Son originalité repose sur le fait que sont également incluses les connaissances sur les molécules restées au stade de la recherche, au stade précoce du développement, en cours de développement, ainsi que celles qui sont devenues des médicaments.



2-7298-4712-X