

Pharmaco - Antibiotiques

I. Classification

- 60% des ATB prescrits sont des **bétalactamines** puis 16% macrolides en ville vs imidazolés (16%) et fluoroquinolones (9%) à l'hôpital
- Par structure chimique :
 - Bétalactamines** : pénicilline, uréido-pénicilline, carboxy-pénicilline, céphalosporine, pénème, monobactame
 - Aminosides, glycopeptides, macrolides, sulfamides, lincosamides, quinolones**

II. Mécanismes d'action

Action sur :	ATB
Synthèse de la paroi bactérienne	- Béta-lactamines (agit contre transpeptidation) : pénicillines, céphalosporines, carbapénème - Glycopeptides - Fosfomycine
Membrane cytoplasmique interne	Polymyxine
Réplication ADN	- Quinolone (inhibition ADN gyrase) - Nitro-imidazolé (altération directe de ADN)
Transcription ARN	Rifampicine
Antimétabolite (synthèse bases puriques)	Sulfamides (cotrimoxazole)
Synthèse protéique (sous-unités 50S/30S)	- Macrolides (50S) - Lincosamides (50S) - Tetracyclines (50S) - Aminosides (30S)

III. Mécanismes de résistance

- Naturelles** : spectre antibiotiques => cibles inexistantes, protégées ou non atteignables (glycopeptides et Gram-)
- Acquis** : mutations génétiques chromosomiques (10%), acquisitions plasmides résistances (90%) (transfert horizontal entre bactéries)
- Mécanismes :

Mécanismes	Exemples	Bactéries
Sécrétion enzyme dénaturant l'ATB	Béталactamase	E. Coli résistante à amoxicilline
Modification de la cible de l'ATB	Modification PLP	Pneumocoque sensibilité diminuée aux béталactamines
Perte perméabilité membranaire à l'ATB	Membrane cellulaire externe	Résistance Gram- à la vancomycine
Production protéines efflux	MEX-OPR	P. Aeruginosa résistance acquise aux fluoroquinolones et béталactamines
Production leures	Précurseurs D-Ala-D-Ala	Augmentation production ciblz vanco-staph

IV. Caractéristiques pharmacologiques

Pharmacocinétique :

- Facteurs liés à ATB :

ATB hydrophiles	ATB lipophiles
- Vd faible - Clairance rénale - Distribution extra-cellulaire	- Vd élevé - Clairance hépatique - Pénétration intra-cellulaire - Cerveau-os-poumon
- Béta-lactamines - Aminosides - Glycopeptides	- Fluoroquinolone - Macrolides - Lincosamides

Poids moléculaire, Acide/base faible

▪ Facteurs liés au site de l'infection :

- Cerveau : BHE, diffusion dans LCR (fluoroquinolones, imidazolés, cotrimoxazole, bêta-lactamines)
- Os : difficulté d'accès

▪ **ATB à diffusion intracellulaire efficace :** macrolides, cyclines, quinolones, glycopeptides

▪ Mode d'élimination principal des principaux ATB :

Élimination rénale	Élimination hépatique
▪ Aminosides ▪ Glycopeptides ▪ Cotrimoxazole ▪ Quinolones ▪ Pénicilline ▪ Céphalosporines ▪ Pénème	▪ Lincosamides ▪ Macrolides ▪ Tétracyclines ▪ Ceftriaxone

Pharmacodynamie

▪ Concentrations : **CMI** (inhibitrice), **CMB** (bactéricide).

ATB est **bactéricide** si **CMI=CMB** ; **bactériostatique** si **CMB > CMI**

▪ ATB bactéricides temps-dépendants : bêtalactamines macrolides, glycopeptides, lincosamides

ATB bactéricide concentration-dépendant : aminosides, fluoroquinolones, métronidazole

▪ Effet post-antibiotique : inhibition de la croissance bactérienne après lavage

	ATB concentration-dépendant Aminosides, fluoroquinolones, métronidazole	ATB temps-dépendant Béta-lactamines, macrolides, glycopeptides
Efficacité maximale	Concentration la plus élevée possible	Concentration supérieure au seuil d'efficacité
Effet post-ATB	Prolongé in vitro	Absent ou bref
Schéma posologique à favoriser	Administration rapide de fortes doses (si la tolérance le permet)	Maintien d'une concentration efficace (ex : perfusion continue)
Intervalle d'administration	Allongé, par rapport à celui suggéré a priori par la demi-vie	Établi selon le seuil d'efficacité sur un germe donné et la demi-vie d'élimination
Critères d'efficacité pharmacocinétiques	Cmax, QI, AUC	Cres, $\Delta t > CMI$
Adaptation de posologie	Priorité à l'allongement de l'intervalle entre les prises et au maintien de doses fortes	Priorité à la diminution de la dose et maintien intervalle entre les prises

Détails pour les principales classes

Classe	Spectre	Pharmacocinétique	Pharmacodynamie
Pénicillines	▪ Cocci Gram +	▪ 45-90% biodisponibilité	▪ Bactéricide / temps-

	(Péni M résistante à la pénicillase Staph) ▪ Gram – (uniquement pour Péni A/uréido et carboxypénicilline) ▪ Anaérobies (sauf bactéroïdes)	(voie IV) ▪ Distribution extracellulaire / mauvaise os, œil, prostate / variable LCR ▪ Elimination rénale	dépendant ▪ Résistance : production d'une bêta-lactamase (BGN, Staph), modification de la cible (pneumocoque ou Staph)
Céphalosporines	▪ Cocci Gram + ▪ Cocci Gram – ▪ Anaérobies	▪ Absorption : mauvaise ▪ Distribution : bonne poumon, rein, liquides biologiques, LCR, prostate ▪ Elimination : rénale	▪ Bactéricide / temps-dépendant ▪ Résistance : production d'une bêta-lactamase, modification de la cible (pneumocoque, staph doré)
Pénèmes	▪ Large spectre (gram + et -, aérobies et anaérobies)	▪ Absorption : uniquement disponible en voie IV et IM ▪ Distribution : bonne dans la plupart des tissus ▪ Elimination : rénale	▪ Bactéricide / temps-dépendant ▪ Résistance : production d'une bêta-lactamase (BGN), modification de la cible (PLP, staph doré), protéines efflux, diminution perméabilité membranaire
Glycopeptides	▪ Strictement bactérie Gram +	▪ Absorption : uniquement IV/IM ▪ Distribution : bonne dans liquides, mauvaise dans LCR ▪ Elimination : rénale	▪ Bactéricide / temps-dépendant ▪ Résistance : imperméabilité membranaire externe, modification de la cible, production leurre
Aminosides	▪ Gram + et -, aérobies ▪ Inefficace en milieu acide	▪ Absorption : uniquement IV Distribution : bonne dans liquides, mauvaise dans LCR Elimination : rénale	▪ Bactéricide / concentration-dépendant ▪ Résistance : inactivation ATB, modification de la cible, protéines efflux
Macrolides	▪ Gram +, anaérobies et intracellulaires	▪ Absorption : biodisponibilité per os suffisante ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire et intracellulaire, nulle LCR ▪ Elimination : mixte rénale et hépatique	▪ Bactériostatique / temps-dépendant ▪ Résistance : imperméabilité membranaire externe (gram -), inactivation ATB (gram -), modification de la cible, protéines efflux
Lincosamides	▪ Gram +, anaérobies et intracellulaires	▪ Absorption : bonne disponibilité per os ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire, bonne dans LCR et os ▪ Elimination : hépatobiliaire	▪ Bactériostatique / temps-dépendant ▪ Résistance : inactivation ATB (gram -), imperméabilité membranaire externe (gram -), protéines efflux
Fluoroquinolones	▪ Gram –	▪ Absorption : très bonne	▪ Bactéricide / concentration-

	▪ Gram -, gram + et atypiques ▪ Gram -, gram +, atypiques et anaérobies	disponibilité per os ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire, bonne dans LCR, prostate et os ▪ Elimination : rénale	dépendant ▪ Résistance : modification de la cible, diminution perméabilité membranaire, protéines efflux
Cotrimoxazole	▪ Gram +, gram – et antiparasitaires	▪ Absorption : très bonne disponibilité » per os ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire et liquidienne, bonne dans LCR et prostate ▪ Elimination : rénale, métabolisme hépatique partiel	▪ Bactéricide ▪ Résistance : modification de la cible, diminution perméabilité membranaire, production leurre

V. Effets indésirables

Pénicillines	- Allergie - Convulsions / encéphalopathies
Céphalosporines	- Allergie - Lithiase biliaire rare - Effet antabuse et saignements intestinaux
Pénème	- Allergie - Convulsions / encéphalopathies
Inhibiteurs bêta-lactamases	- Diarrhée
Glycopeptides	- Néphrotoxicité - Allergie
Aminosides	- Néphrotoxicité - Toxicité cochléo-vestibulaire
Macrolides	- Troubles digestifs bénins - Allongement de QT - Interactions médicamenteuses ++ - Toxicité hépatique
Lincosamides	- Bien tolérés
Quinolones	- Troubles digestifs - Photosensibilisation - Convulsions/encéphalopathies - Toxicité hépatique - Allongement de QT - Musculo-squelettiques
Sulfamides	- Allergie - Toxicité médullaire - Contre-indication TI de grossesse, allaitement - Toxicité rénale, hépatique et neurologique

VI. Interactions médicamenteuses

- **Inhibiteurs CYP** : macrolides => dérivés ergot de seigle, immunosuppresseurs, AVK, statines
- **Inducteurs CYP** : rifampycine => immunosuppresseurs, pilules, AVK, antifongiques azolés
- **Antagonisme** : entre ATB bactériostatique et ATB bactéricide sur même cible : pipéracilline et ceftazidime
- **Synergie** : bêta-lactamines et aminosides ; glycopeptides et aminosides
- **Effets indésirables** : macrolides et antiémétiques ; vancomycine et aminosides