

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	<ul style="list-style-type: none"> Béta-lactamines (agit contre transpeptidation) : pénicillines, céphalosporines, carbapénème Glycopeptides Fosfomycine
Membrane cytoplasmique interne	<ul style="list-style-type: none"> Polymyxine
Réplication ADN	<ul style="list-style-type: none"> Quinolone (inhibition ADN gyrase) Nitro-imidazolé (altération directe de ADN)
Transcription ARN	<ul style="list-style-type: none"> Rifampicine
Antimétabolite (synthèse bases puriques)	<ul style="list-style-type: none"> Sulfamides (cotrimoxazole)
Synthèse protéique (sous-unités 50S/30S)	<ul style="list-style-type: none"> Macrolides (50S) Lincosamides (50S) Tetracyclines (50S) Aminosides (30S)

III. Mécanismes de résistance

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

Mécanismes	Exemples	Bactéries
Sécrétion enzyme dénaturant l'ATB	Bétalactamase	E. Coli résistante à amoxicilline
Modification de la cible de l'ATB	Modification PLP	Pneumocoque sensibilité diminuée aux bétalactamines
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 bétalactamines
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	- Vd élevé
- Clairance rénale	- Clairance hépatique
- Distribution extra-cellulaire	- Pénétration intra-cellulaire
	- Cerveau-os-poumon
- Béta-lactamines	- Fluoroquinolone
- Aminosides	- Macrolides
- Glycopeptides	- 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
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aminosides ▪ Glycopeptides ▪ Cotrimoxazole ▪ Quinolones ▪ Pénicilline ▪ Céphalosporines ▪ Pénème 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lincosamides ▪ Macrolides ▪ Tétracyclines ▪ Ceftriaxone

Pharmacodynamie

- Concentrations : **CMI** (inhibitrice), **CMB** (bactéricide).
ATB est **bactéricide** si **CMI=CMB** ; **bactériostatique** si **CMB > CMI**
- ATB bactéricides temps-dépendants : bêta-lactamines 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	Etabli selon le seuil d'efficacité sur un germe donné et la demi-vie d'élimination
Critères d'efficacité pharmacocinétiques	C _{max} , QI, AUC	C _{res} , Δt > 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-

	<p>(Péni M résistante à la pénicillase Staph)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram – (uniquement pour Péni A/uréido et carboxypénicilline) ▪ Anaérobies (sauf bactéroïdes) 	<p>(voie IV)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Distribution extracellulaire / mauvaise os, œil, prostate / variable LCR ▪ Elimination rénale 	<p>dépendant</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Résistance : production d'une bêta-lactamase (BGN, Staph), modification de la cible (pneumocoque ou Staph)
Céphalosporines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cocci Gram + ▪ Cocci Gram – ▪ Anaérobies 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : mauvaise ▪ Distribution : bonne poumon, rein, liquides biologiques, LCR, prostate ▪ Elimination : rénale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéricide / temps-dépendant ▪ Résistance : production d'une bêta-lactamase, modification de la cible (pneumocoque, staph doré)
Pénèmes	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Large spectre (gram + et -, aérobies et anaérobies) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : uniquement disponible en voie IV et IM ▪ Distribution : bonne dans la plupart des tissus ▪ Elimination : rénale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéricide / temps-dépendant ▪ Résistance : production d'une bêta-lactamase (BGN), modification de la cible (PLP, staph doré), protéines efflux, diminution perméabilité membranaire
Glycopeptides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Strictement bactérie Gram + 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : uniquement IV/IM ▪ Distribution : bonne dans liquides, mauvaise dans LCR ▪ Elimination : rénale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéricide / temps-dépendant ▪ Résistance : imperméabilité membranaire externe, modification de la cible, production leurre
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram + et -, aérobies ▪ Inefficace en milieu acide 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : uniquement IV ▪ Distribution : bonne dans liquides, mauvaise dans LCR ▪ Elimination : rénale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéricide / concentration-dépendant ▪ Résistance : inactivation ATB, modification de la cible, protéines efflux
Macrolides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram +, anaérobies et intracellulaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : biodisponibilité per os suffisante ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire et intracellulaire, nulle LCR ▪ Elimination : mixte rénale et hépatique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactériostatique / temps-dépendant ▪ Résistance : imperméabilité membranaire externe (gram -), inactivation ATB (gram -), modification de la cible, protéines efflux
Lincosamides	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram +, anaérobies et intracellulaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : bonne disponibilité per os ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire, bonne dans LCR et os ▪ Elimination : hépatobiliaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactériostatique / temps-dépendant ▪ Résistance : inactivation ATB (gram -), imperméabilité membranaire externe (gram -), protéines efflux
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram – 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : très bonne 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéricide / concentration-

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram -, gram + et atypiques ▪ Gram -, gram +, atypiques et anaérobies 	<ul style="list-style-type: none"> disponibilité per os ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire, bonne dans LCR, prostate et os ▪ Elimination : rénale 	<ul style="list-style-type: none"> dépendant ▪ Résistance : modification de la cible, diminution perméabilité membranaire, protéines efflux
Cotrimoxazole	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gram +, gram – et antiparasitaires 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Absorption : très bonne disponibilité » per os ▪ Distribution : bonne diffusion tissulaire et liquidienne, bonne dans LCR et prostate ▪ Elimination : rénale, métabolisme hépatique partiel 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bactéricide ▪ Résistance : modification de la cible, diminution perméabilité membranaire, production leurre

V. Effets indésirables

Pénicillines	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie - Convulsions / encéphalopathies
Céphalosporines	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie - Lithiase biliaire rare - Effet antabuse et saignements intestinaux
Pénème	<ul style="list-style-type: none"> - Allergie - Convulsions / encéphalopathies
Inhibiteurs bêta-lactamases	<ul style="list-style-type: none"> - Diarrhée
Glycopeptides	<ul style="list-style-type: none"> - Néphrotoxicité - Allergie
Aminosides	<ul style="list-style-type: none"> - Néphrotoxicité - Toxicité cochléo-vestibulaire
Macrolides	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs bénins - Allongement de QT - Interactions médicamenteuses ++ - Toxicité hépatique
Lincosamides	<ul style="list-style-type: none"> - Bien tolérés
Quinolones	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles digestifs - Photosensibilisation - Convulsions/encéphalopathies - Toxicité hépatique - Allongement de QT - Musculo-squelettiques
Sulfamides	<ul style="list-style-type: none"> - 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