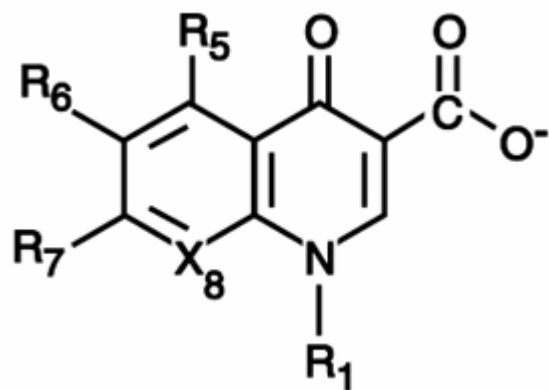


# Les antibiotiques



|  
Structure, mécanismes d'action

# Antibiotiques

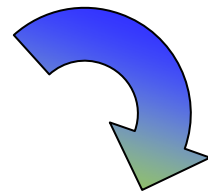
- 🌐 Une des grandes « réussites » dans le traitement des maladies au XX<sup>e</sup> siècle
- ⚕️ Un usage abusif, un mésusage actuel
- 🌍 Un problème pour l'avenir: résistances, infections nosocomiales,

# Antibiotiques

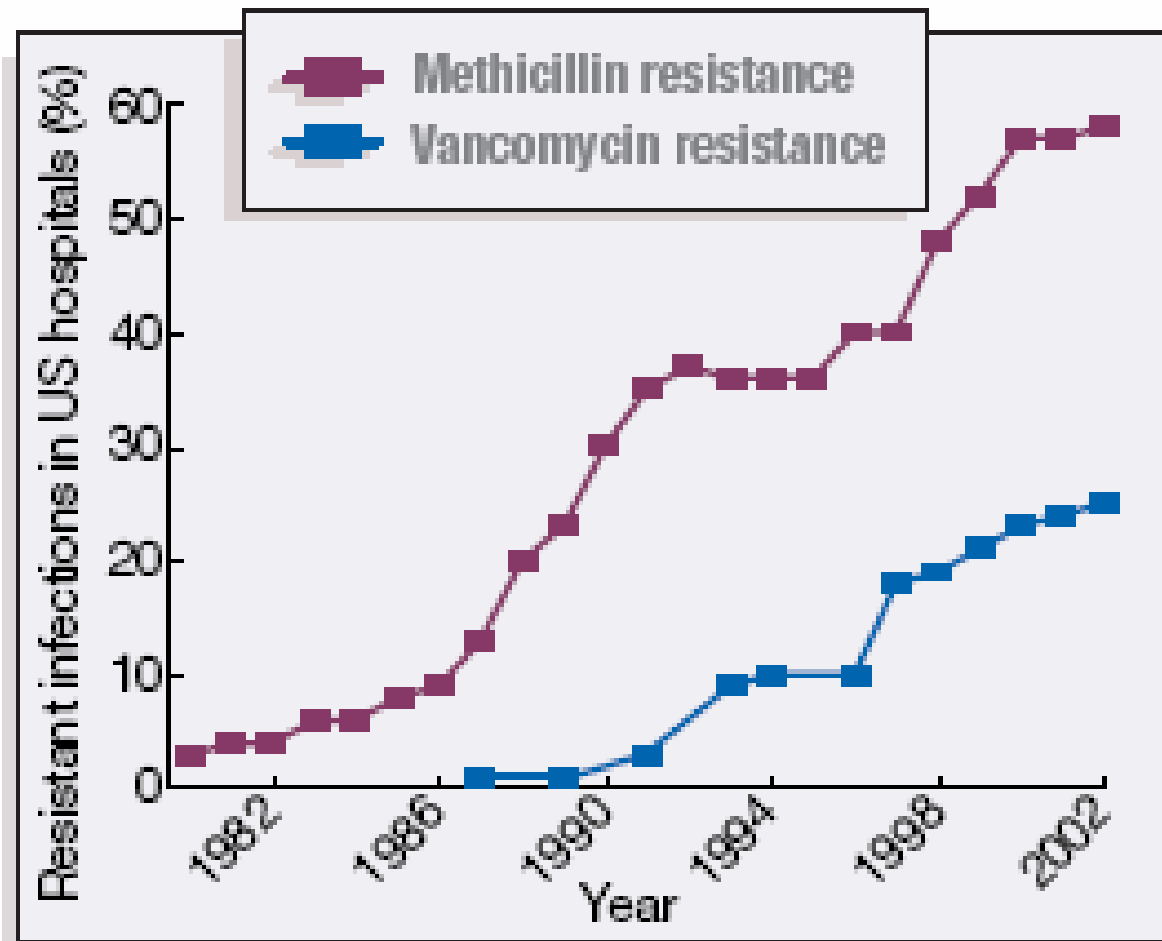
agir sur l'agent infectieux

 Antibiotiques

Donnés à l'hôte,  
Pour détruire un agent  
Qui infecte l'hôte,



Une pharmacologie particulière, où les effets « cliniques » attendus s'appliquent à un agent infectieux et les effets sur l'hôte ne peuvent être qu'indésirables, non attendus,



# Définition

- Substances naturelles ou synthétiques
- Bactériostatiques ou bactéricides à dose faible
- Cibles moléculaires spécifiquement bactériennes
  - → toxicité sélective pour les procaryotes

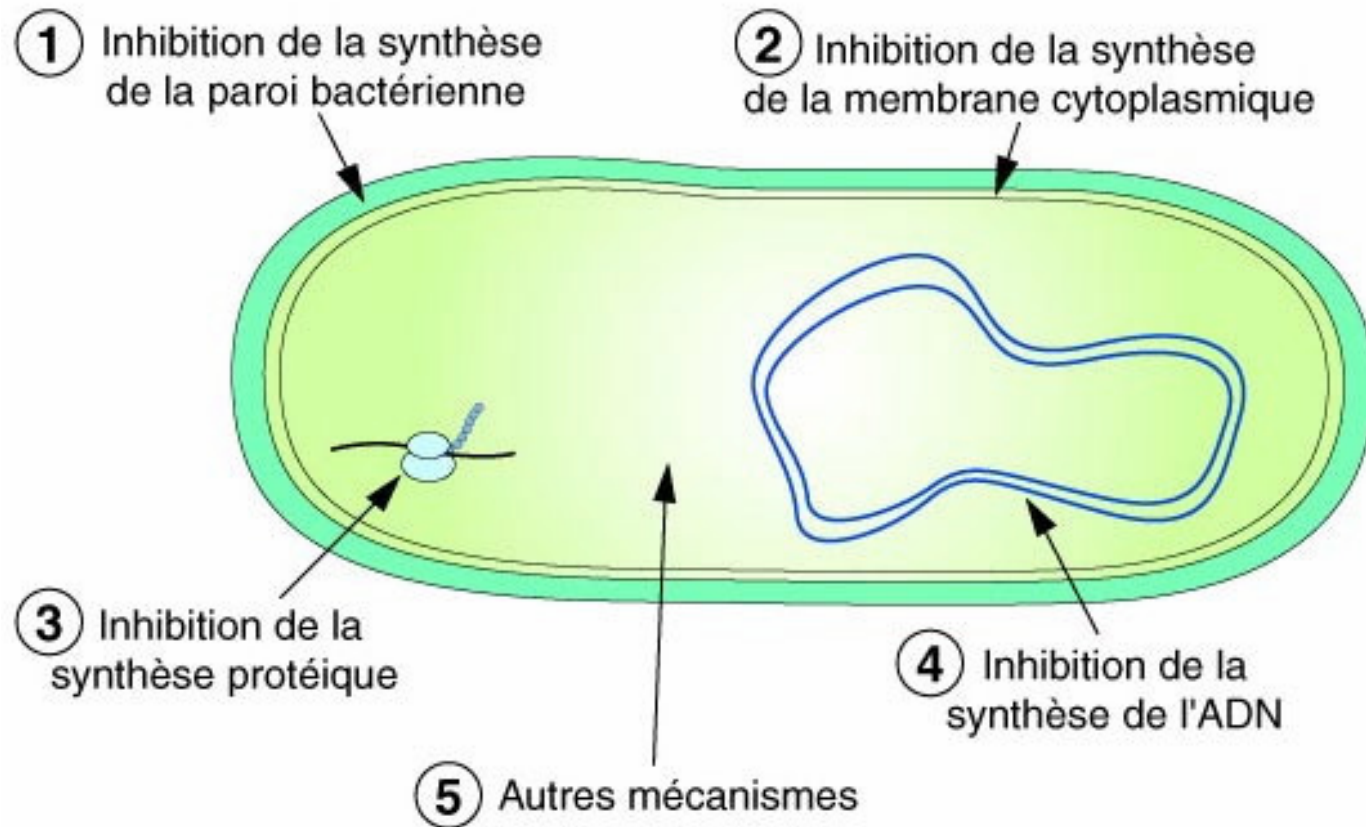
Environ 10 000 molécules répondent à cette définition  
Une centaine sont employées en thérapeutique

# Repères historiques

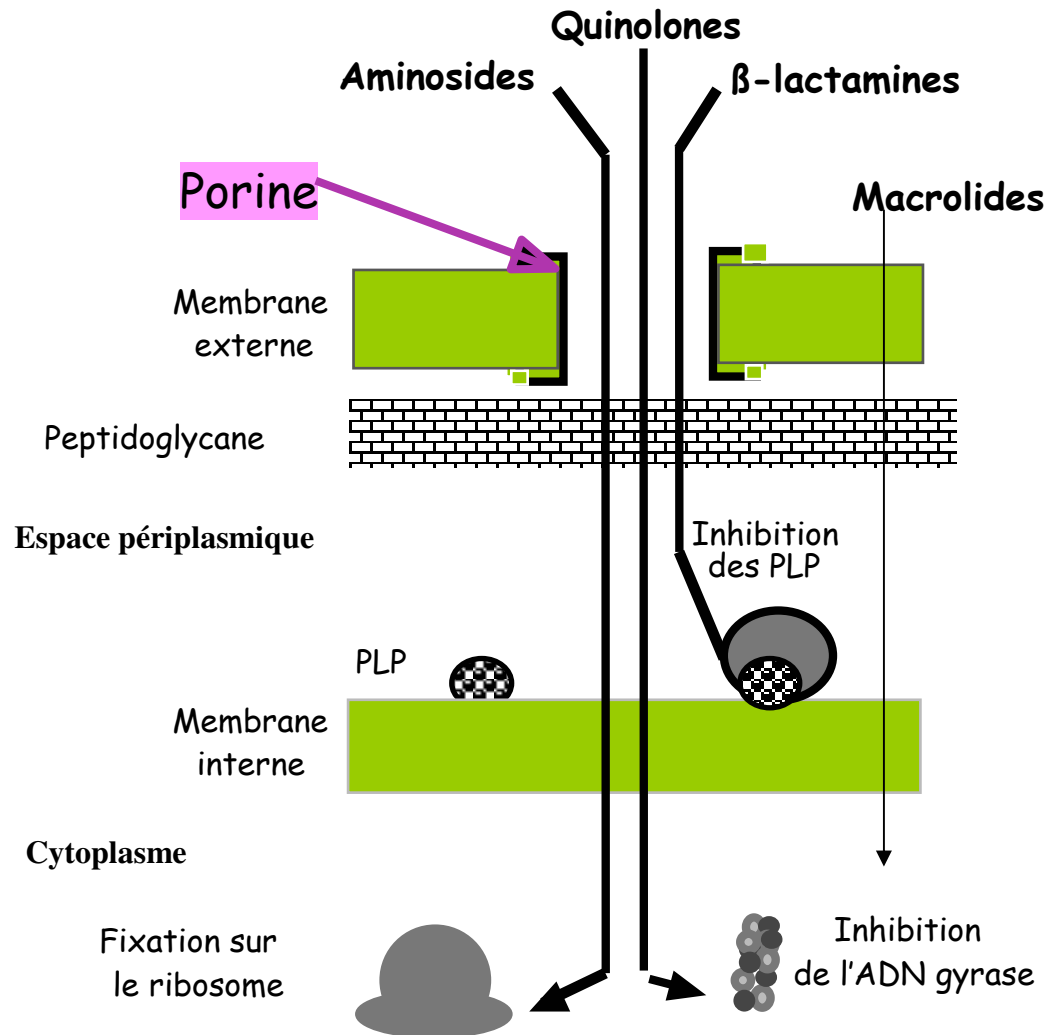
- Antagonisme bactérien (Pasteur 1877)
- L'antibiose (Vuillemin 1889)
- La concurrence vitale de Duchesne (1897)
- Mise en évidence de la pénicilline (Fleming 1928)
- Premières utilisations de la pénicilline en thérapeutique (Ernst Chain 1943)

Antibiotiques et vaccination sont 2 découvertes majeures de la médecine qui ont allongé la durée de vie

# Cibles bactériennes des antibiotiques



# Accès des antibiotiques à leurs cibles bactériennes

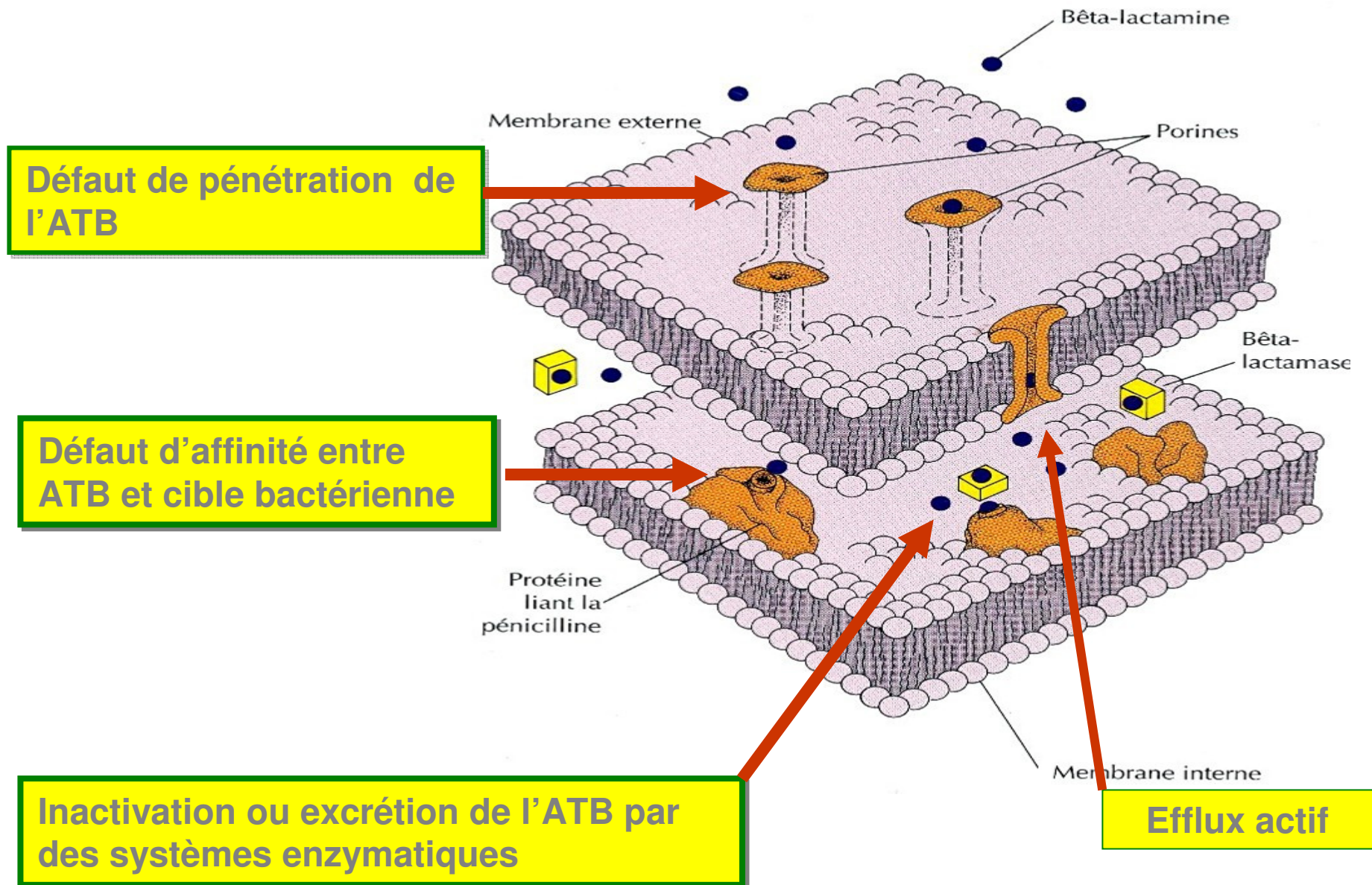


# Antibiotiques

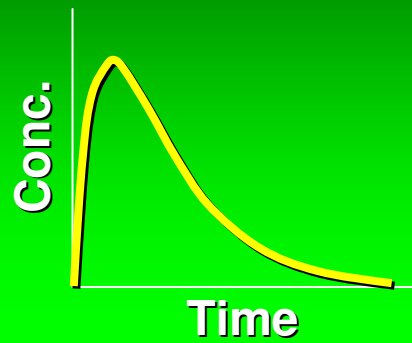
## mécanismes d' action

- Action sur la paroi bactérienne
  - bêta-lactamines, glycopeptides
- Inhibition *réversible* de la synthèse protéique
  - macrolides, tétracyclines, (chloramphénicol)
- Inhibition *irréversible* de la synthèse protéique
  - aminosides
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques
  - fluoroquinolones, rifampicine
- Antimétabolites
  - sulfamides
- Action sur la membrane cellulaire
  - polymyxines

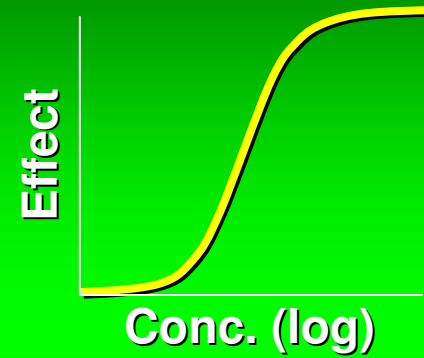
# Les mécanismes de résistance



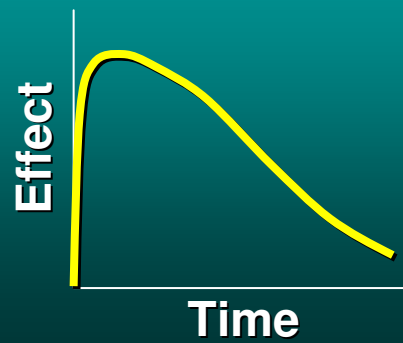
**Pharmacokinetics**  
conc. vs time



**Pharmacodynamics**  
conc. vs effect

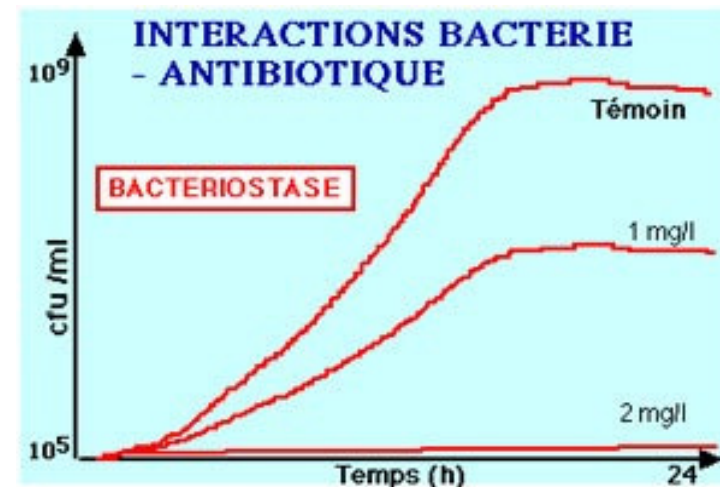


**PK/PD**  
effect. vs time



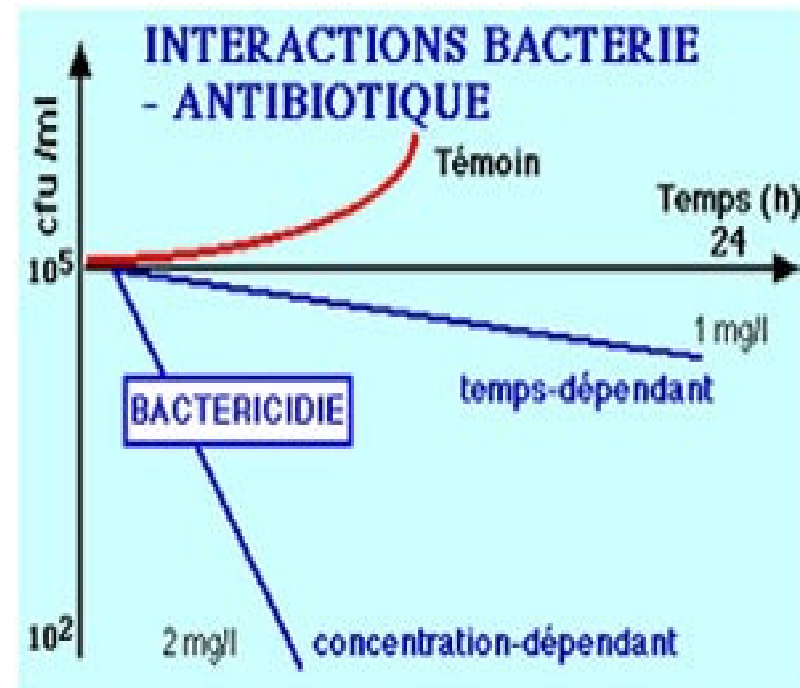
# Interactions antibiotique/bactérie (I)

**Bactériostase** : Le nombre de bactéries viables après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique est inférieur à celui observé, en l'absence d'antibiotique (témoin), pour une culture incubée dans les mêmes conditions. Donc ralentissement ou arrêt de la croissance quantifiable en termes de CMI (concentration minima inhibitrice en mg/l)



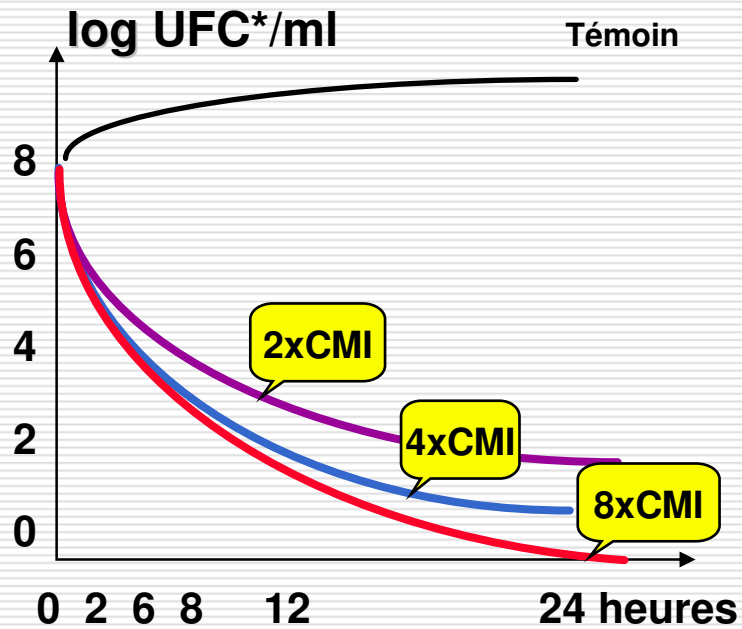
## Interactions antibiotique/bactérie (II)

**Bactéricidie:** Le nombre de bactéries tuées après un temps d'incubation et de contact donné avec un antibiotique est inférieur à celui déterminé au temps 0. Donc arrêt de la croissance et mortalité quantifiable en termes de CMB (concentration minima inhibitrice en mg/l)



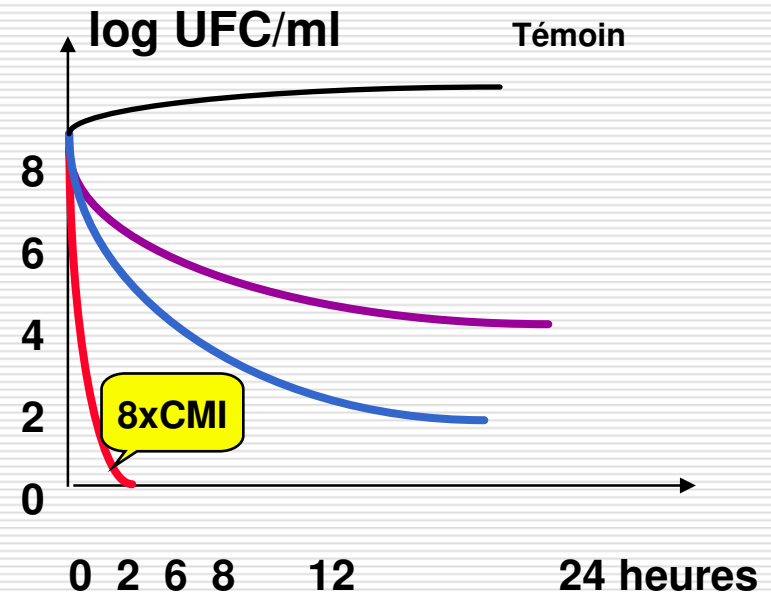
# Pharmacodynamie : cinétiques de bactéricidie

## Antibiotiques temps-dépendants



**Bêta - lactamines**

## Antibiotiques concentration-dépendants



**Fluoroquinolones**

**Aminosides**

\* Unités Formant Colonies

Adapté de R. Garraffo, 1997

## *Paramètres pharmacodynamiques prédictifs de l'efficacité*

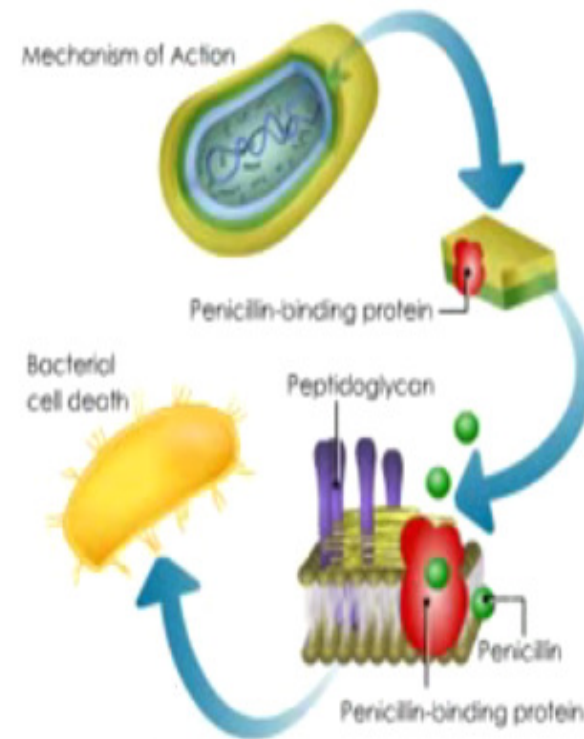
<b>T &gt; CMI</b>	Temps pendant lequel les concentrations sériques sont supérieures à la CMI
<b>AUIC</b>	ASC/CMI (aire sous la courbe des concentrations sériques supérieure à la CMI)
<b>QI</b>	Concentrations (sérique, tissulaire)/CMI (quotients inhibiteurs divers (max, min, tissulaire...) = concentration d'ATB disponible efficace

 ATB temps dépendants ( $\beta$ lactamines, GP, macrolides)

 ATB concentration – dépendants (imipénème?, FQ, aminosides)

# Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne

- Pénicillines
- Céphalosporines
- Carbapenems
- Monobactames
- Vancomycine



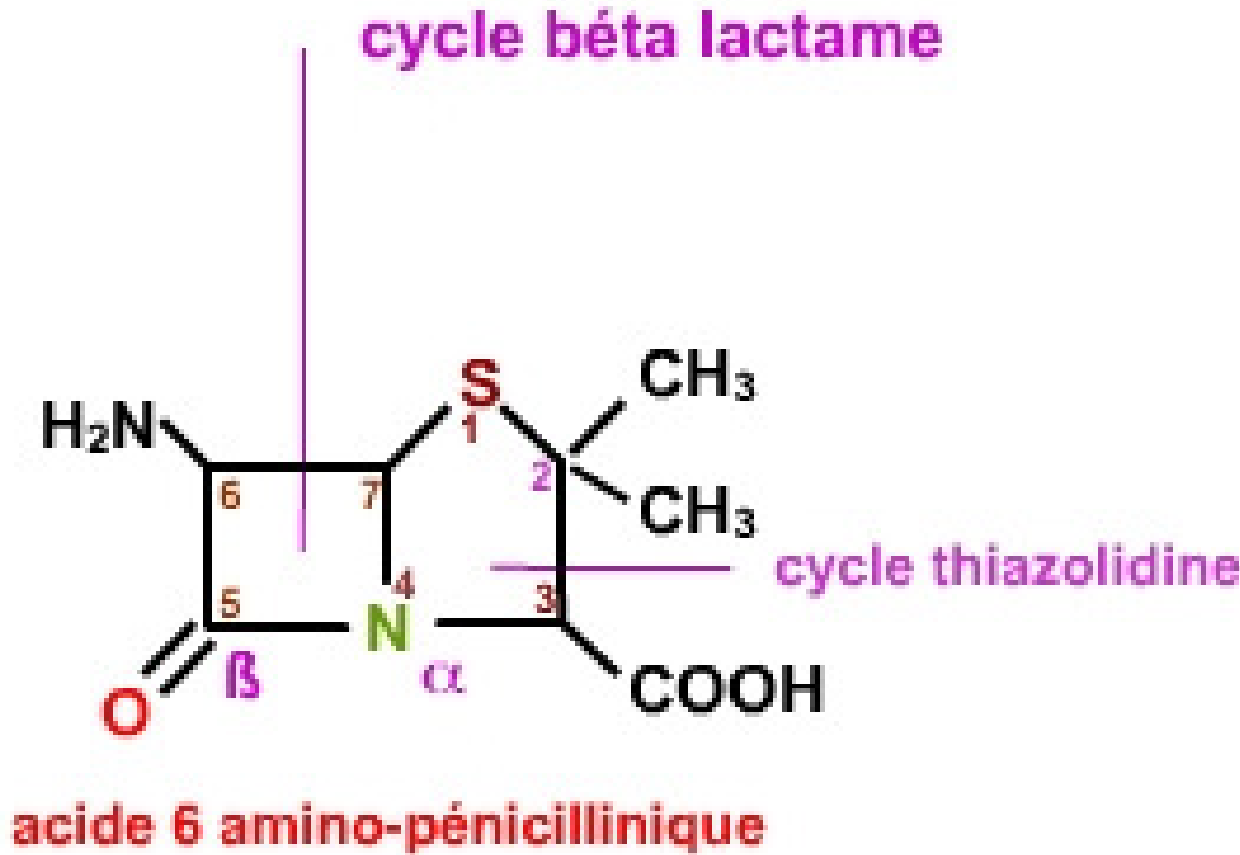
# Antibiotiques : mécanismes d'action

- Action sur la paroi bactérienne  
bêta-lactamines, glycopeptides
- Inhibition *réversible* de la synthèse protéique  
macrolides, tétracyclines, (chloramphénicol)
- Inhibition *irréversible* de la synthèse protéique  
aminosides
- Inhibition de la synthèse des acides nucléiques  
fluoroquinolones, rifampicine
- Antimétabolites  
sulfamides
- Action sur la membrane cellulaire  
polymyxines,

# Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi

- β-lactamines: Analogues structuraux de substrats des enzymes synthétisant le peptidoglycane (transpeptidase, carboxypeptidase)
  - Ces enzymes sont aussi nommés « **Proteines liant les penicillines** » ou **PLP**.
  - Localisé dans l'espace periplasmique
- Glycopeptides: bloquent la transpeptidation en se fixant sur le dipeptide D-Ala-D-Ala
- Fosfomycine: inhibe la pyruvyl-transférase (enzyme responsable de la 1<sup>ère</sup> étape de la synthèse du peptidoglycane).

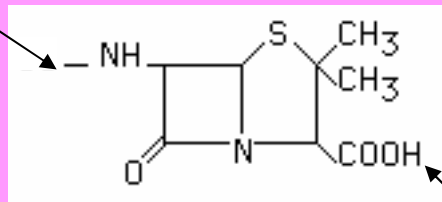
# Le noyau commun des bêta-lactamines



# Famille des $\beta$ -lactamines

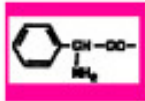
Sous famille  
des Penicillines

R1

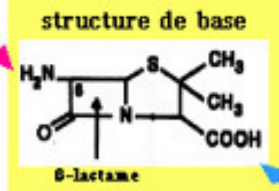


R2

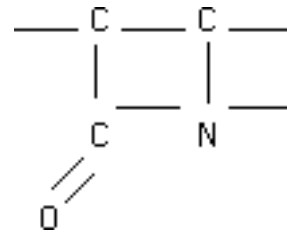
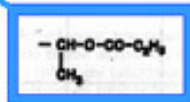
AMINOPENICILLINES



R1

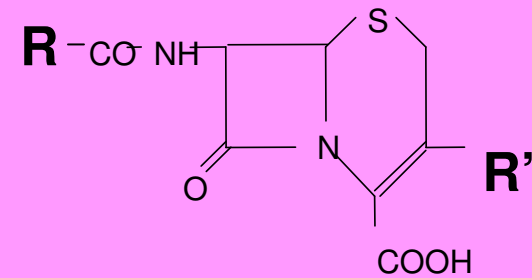


R2



Noyau  $\beta$ -lactame

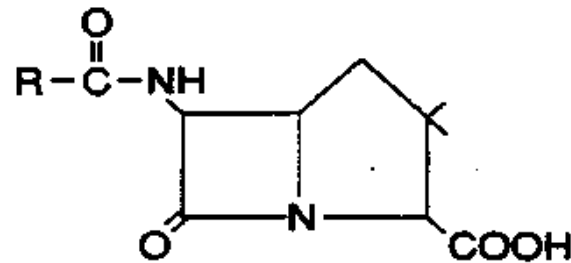
Sous famille des  
Cephalosporines



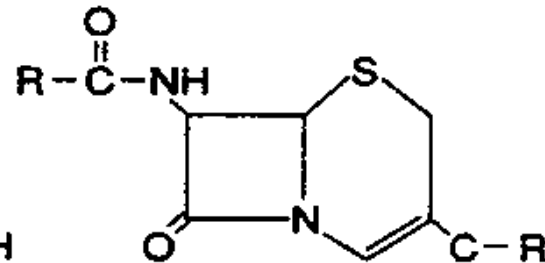
# Beta-Lactam Structure

---

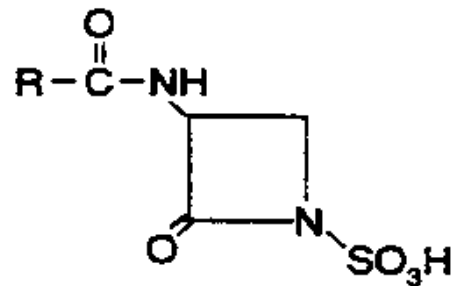
Penicillins



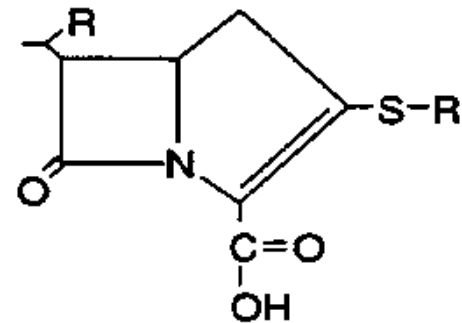
Cephalosporins



Monobactams



Carbapenems



# Les $\beta$ -lactamines: mécanisme d'action

- Fixation irréversible sur les PLP (enzymes de structure du peptidoglycane)
- Conditions d'activité:
  - Bactéries en multiplication
  - Présence d' autolysines
- Peu toxiques (allergies)

# Béta-lactamines : mécanisme d'action

La synthèse du **peptidoglycane** est complexe et nécessite l'activité d'environ trente enzymes différentes. Elle comporte trois étapes principales :

**a.une étape intracytoplasmique** aboutissant à la synthèse d'UDP-acétylmuramyl-pentapeptide, terminé par un dipeptide, **le D-alanyl-D-alanine**. La synthèse de ce dipeptide nécessite l'intervention de la phosphoénolpyruvate transférase, d'une racémase et d'une synthétase.

**b.une deuxième étape membranaire** aboutissant à la formation d'un polymère **acétylglucosamine et de l'UDP-acétylmuramyl-dipeptide**. Ce polymère sort du cytoplasme à travers la membrane cytoplasmique.

**c.une troisième étape extracytoplasmique** comportant **une polymérisation** par **transpeptidation** (liaison peptidique entre acides aminés) sous l'effet d'une **transpeptidase** fixée à la partie externe de la membrane cytoplasmique et par **transglycosylation** (liaison glucidique).

# Pharmacocinétique et Effets secondaires des Beta lactamines

## ■ Pharmacocinétique:

- Non inhibé par présence d'un abcès (faible pH, polynucléaires)
- Faible pénétration dans le LCR sauf si inflammation
- **Pas CI pour la grossesse**
- **Adapter la posologie chez l'insuffisant rénal**
- Elimination retardée par le probénécide
- Synergique avec les AMG

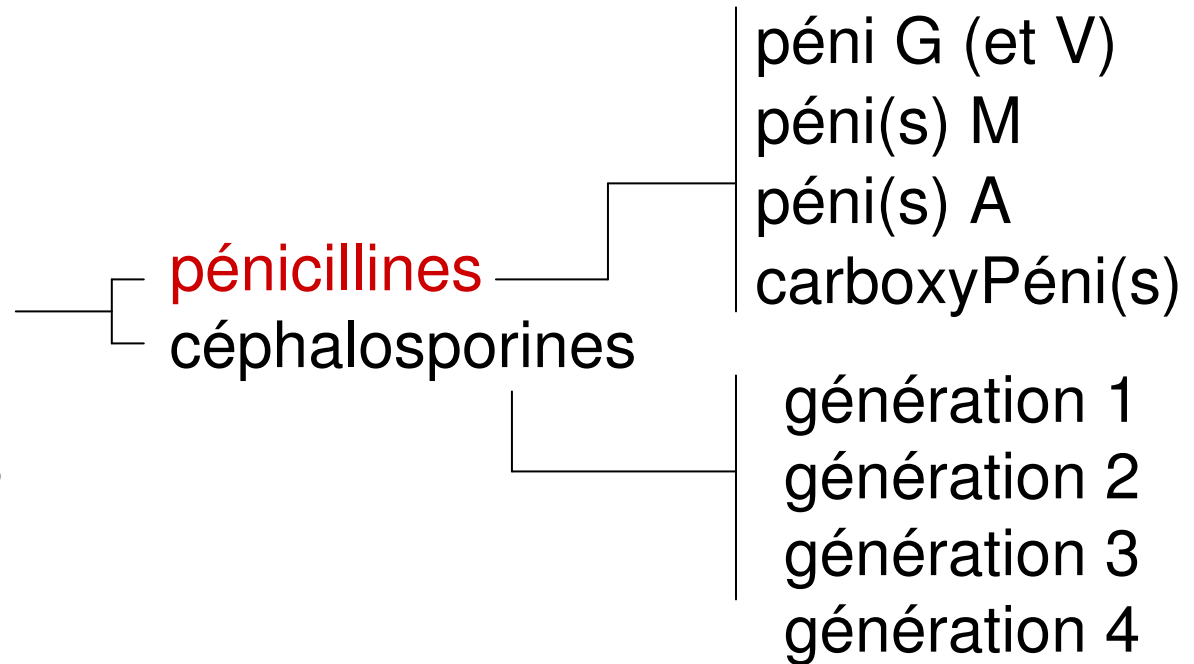
## ■ Effets secondaires

- Réactions allergiques +++: rash, fièvre, angioedème, réaction anaphylactique (rare)...
- Troubles gastro-intestinaux
- Injections intra-thécales CI (risque d'encephalopathie)
- Néphrite interstitielle et tox rénale aggravée par les AMG

# Les Pénicillines

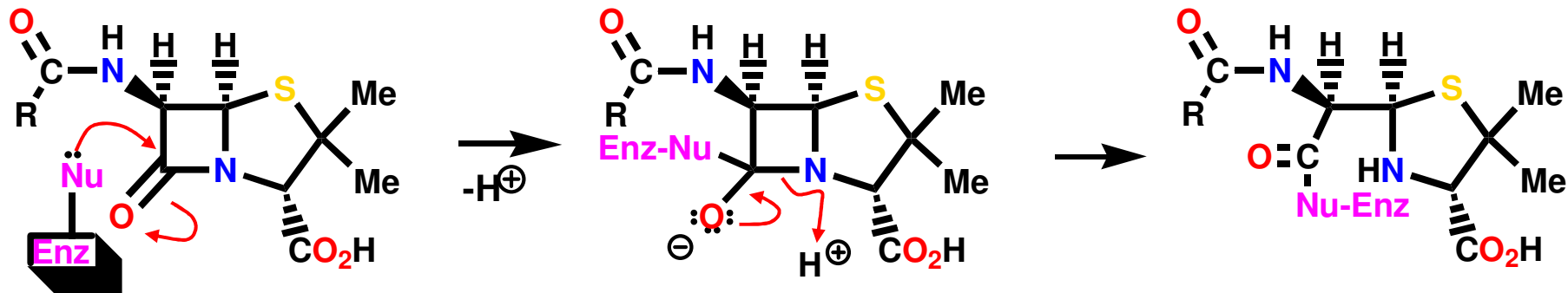
# Antibiotiques analyse

- bêta-lactamines
- glycopeptides
- aminoglycosides
- macrolides
- tetracyclines
- fluoroquinolones
- sulfamides
- antituberculeux



# Mécanisme d'action

- Penicillines inhibent une enzyme bactérienne, la transpeptidase qui joue un rôle clé dans l'édification de la paroi bactérienne. C'est le cycle  $\beta$ -lactame qui est impliqué dans le mécanisme de cette inhibition
- Les Penicillines se lient de manière covalente au site actif de l'enzyme, l'inhibant de manière irréversible



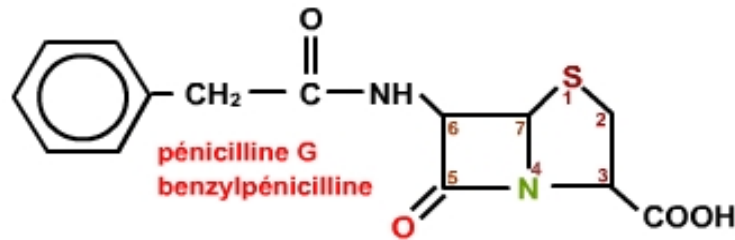
# La sous familles des pénicillines

- \* **Pénicillines G et V**: spectre étroit (Gram+), nombreuses souches résistantes, allergisantes
- \* **Pénicillines M** (méthicilline, oxacilline): spectre étroit (Gram+), résiste aux pénicillinases du staphylocoque
- \* **Pénicillines A** ou Amino-pénicillines (ampicilline, amoxicilline): spectre étendu aux Gram -.
- \* **Carboxy-pénicillines** (carbénicilline, ticarcilline), Ureido-pénicillines (mezlocilline, pipéracilline) et amidopenicillines (pivmecillinam): spectre étendu aux Gram – incluant les pseudomonas
- \* **Carbapénèmes** (imipénème): spectre très large, incluant les pseudomonas, les Gram + (entérocoques) et les anaérobies

# Autres Pénicillines

- Les monobactams
  - Aztréonam: spectre élargi aux Gram négatifs
- Molécules associées: *les clavams* (ex:acide clavulanique)
  - Inhibiteurs de  $\beta$ -lactamases

# Antibiotiques *pénicillines G et V*



Péni G non résorbée per os  
Péni V résorbée per os  
Diffusion tissulaire +/- LCR-  
Demi-vie courte (1 heure)  
Élimination urinaire (tubule)

angine aiguë streptococcique,  
angine de Vincent non compliquée,  
gangrène gazeuse, septicémie à *Clostridium perfringens*,  
syphilis, rouget du porc, actinomyose, leptospirose,  
prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu

# Antibiotiques

*pénicillines G et V*

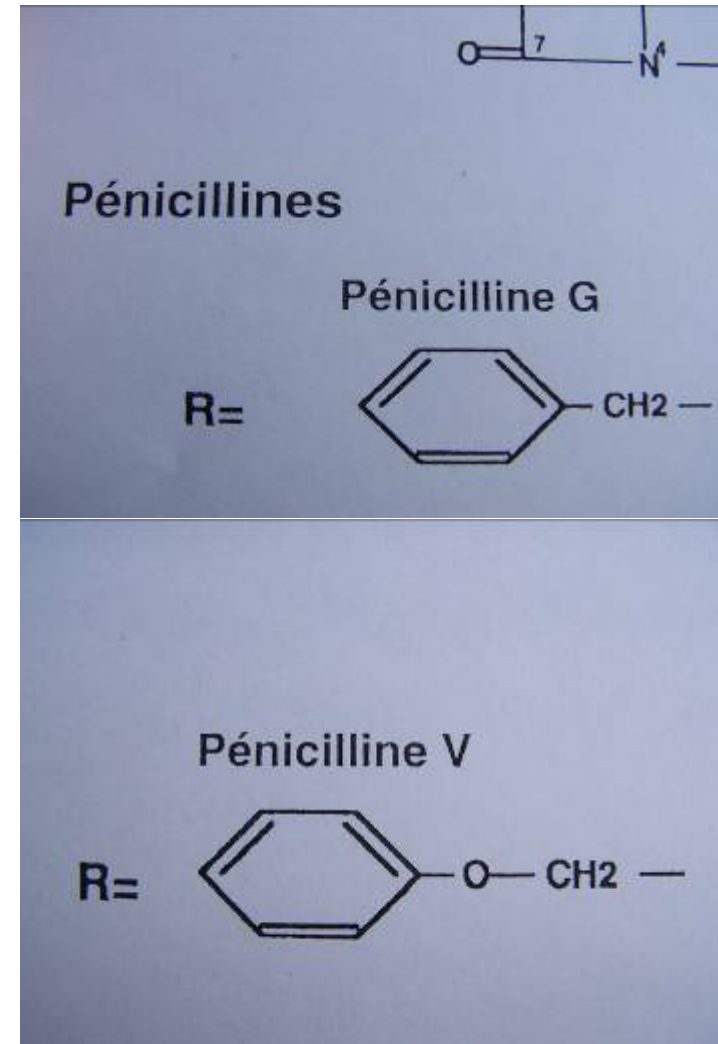
Formes retard:

Benzathine-pénicilline,

Procaïne- pénicilline,

# Penicillines naturelles (penicilline G, penicilline V)

- **Peni G et Peni V** obtenus par fermentation de *Penicilium chrysogenum*
- L'interposition d'un atome d'O permet l'absorption digestive
- Spectre:
  - Streptocoques
  - Staph non bétalactamases +
  - Listeria
  - Neisseria
  - Leptospires
  - Spirochètes
  - Anaérobies (sf Bacteroides)



# Pharmacocinétique

- **PéniG:**
  - détruite par l'acidité gastrique
  - VD= 0,35L/kg
  - faible diffusion dans le LCR (5 à 10% des concentrations sériques)
  - la demie-vie étant courte (30mn): nécessité de faire 4 perfusions/24h ou en perfusion continue
- **PeniV:**
  - Stable en milieu acide
  - pic en 30-60mn
  - élimination rénale identique à PeniG
  - intervalle entre les prises: 8h
- **Penicillines retard:**
  - 21 jours après une injection IM de 2,4MUI, les taux sériques sont de 0,12µg/ml

# Pénicillines résistant à la pénicillinase (oxacilline: Bristopen, Orbénine)

---

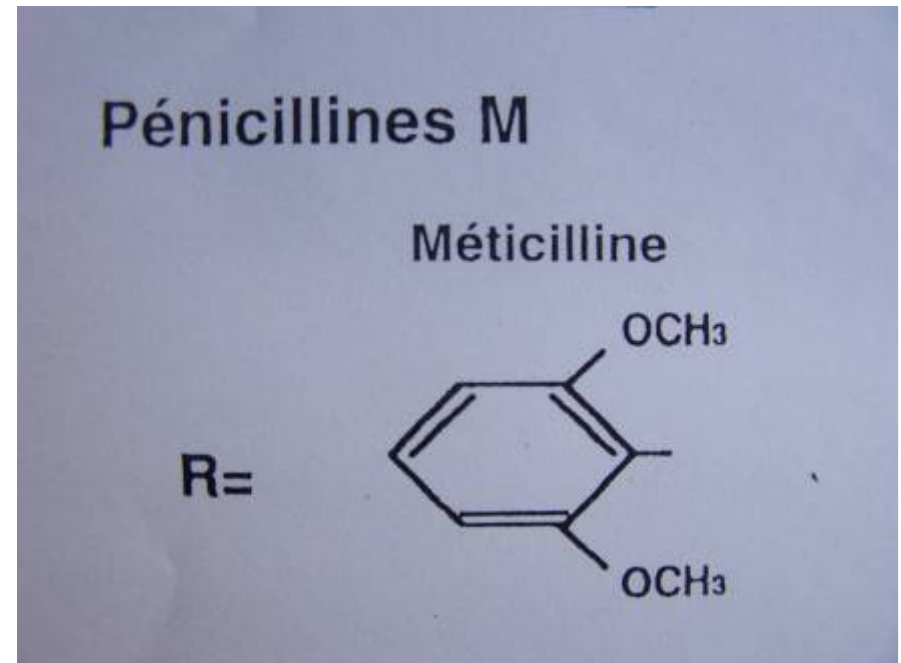
Developpées pour bloquer l'action de la penicillinase de *S. aureus* qui inactive les pénicillines naturelles

## Gram-positifs

*S. aureus* Meti-S ou Oxa-S

# Pénicillines Résistant à la Pénicillinase (nafcilline, oxacilline, méticilline)

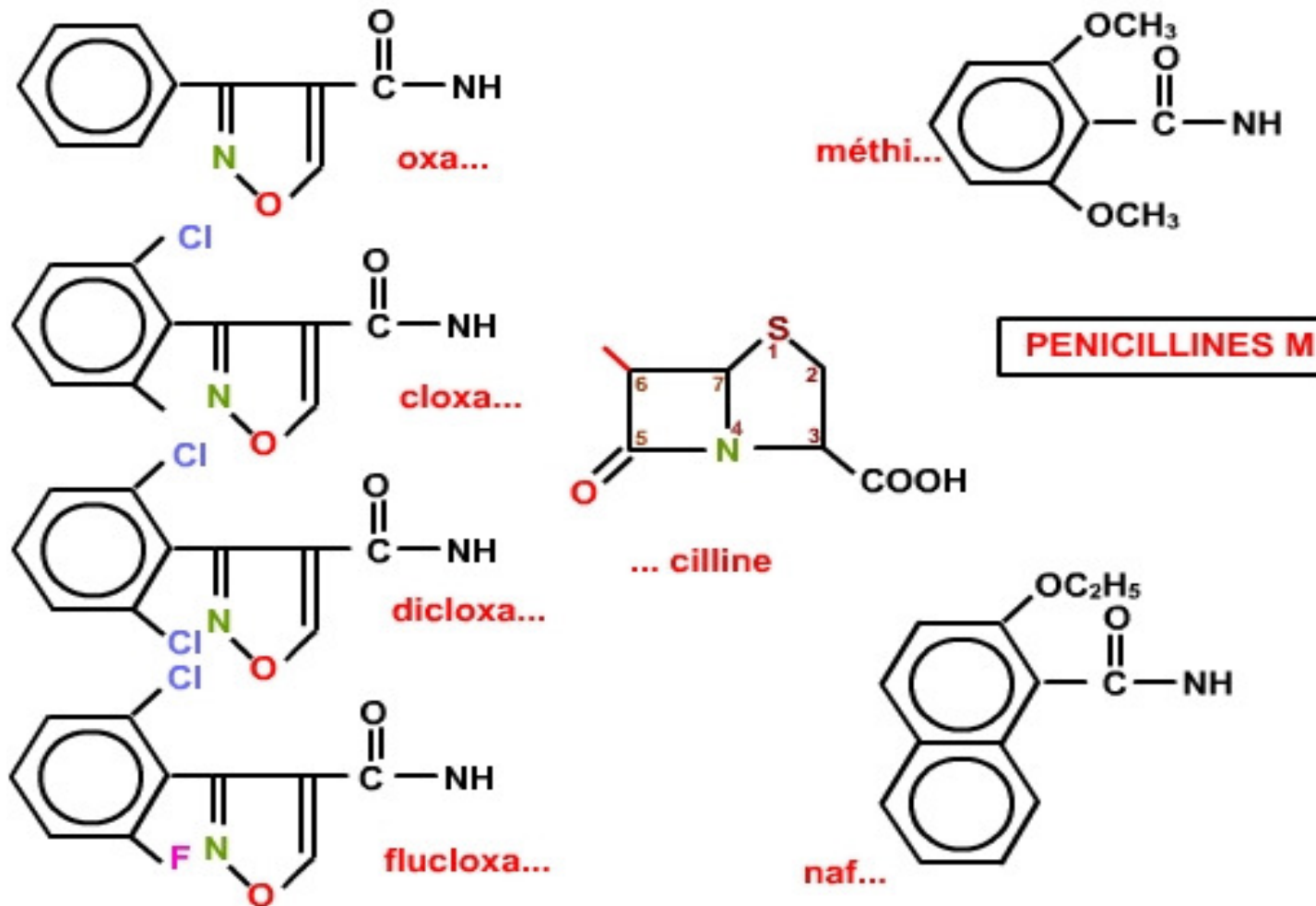
- méticilline
- oxacilline et cloxacilline
- La chaîne latérale crée un encombrement stérique qui rend l'antibiotique moins accessible aux pénicillinases du staphylocoque
- Il ne synthétise pas de BL
- Affinité pour les PLP réduite



↓

Faible activité pour les streptocoques ou entérocoques  
(l'amox a une sensibilité 10 fois sup à l'oxa à la PLP2a)

# Antibiotiques: *pénicillines M*



Méthicilline, oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline, nafcilline, résistent à la  $\beta$  lactamase des staphylocoques sécréteurs de cette "pénicillinase".

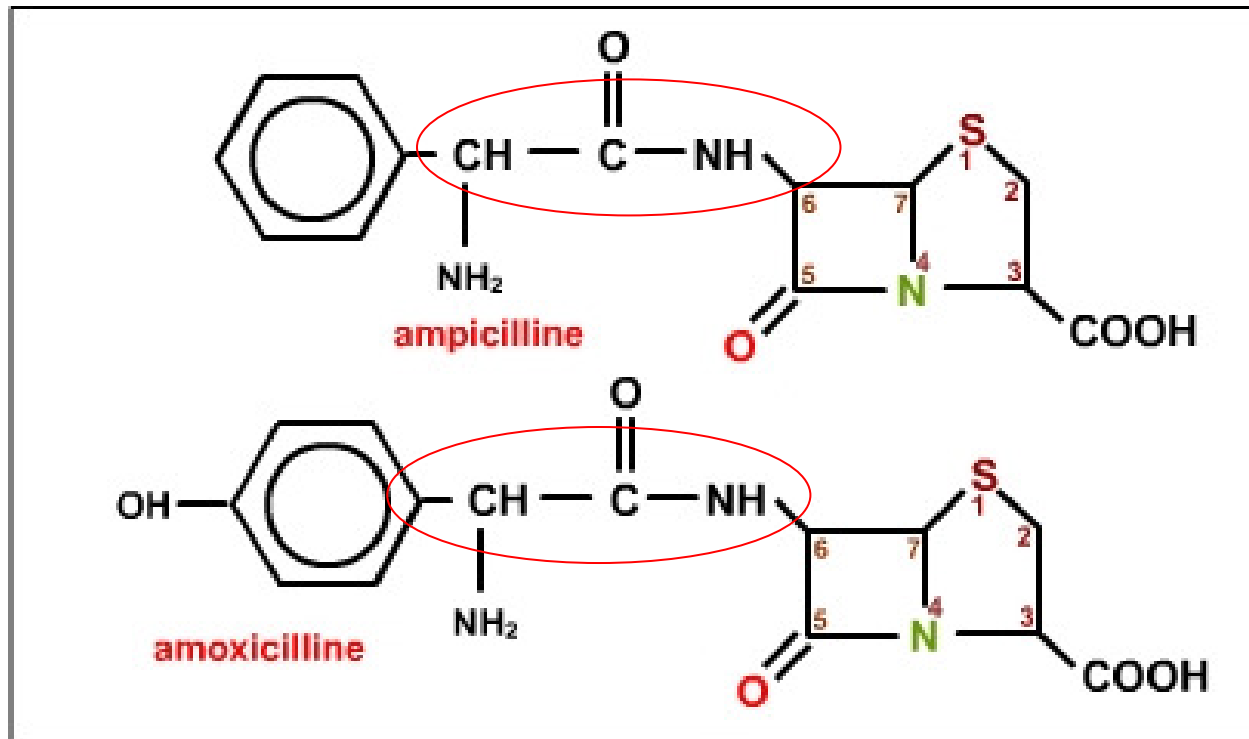
# Pharmacocinétique

- Stable en milieu acide mais biodisponibilité moyenne (30-50%). seules cloxa, dicloxa et flucloxacilline sont résorbées par voie entérale,
- Diffusion identique à la PénicG (faible dans le LCR, l'oeil ou la prostate)
- Pénétration moyenne dans l'os, un peu meilleure dans les articulations
- Elimination urinaire principalement. Demie-vie:1 heure

# Quel antibiotique peut on associer à une Pénicilline M?

- Aminoglycosides
  - bactéricidie précoce
  - action complémentaire
  - pas de synergie vraie
- Fosfomycine
  - action synergique
  - mais réduit la production de PBP2a chez le *S. aureus* Meti-S
- Rifampicine ou acide fusidique
  - association indifférente
  - protège l'acquisition de R à la Rifampicine
  - bonne diffusion tissulaire
- Quinolones
  - Prudence...(CI à la rifampicine ou en relais)

# Antibiotiques: *pénicillines A*



pénicillines du groupe A

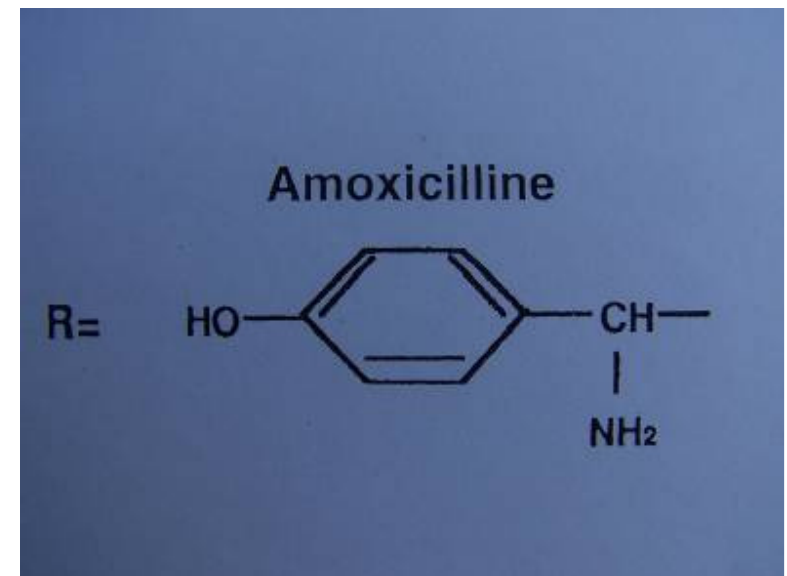
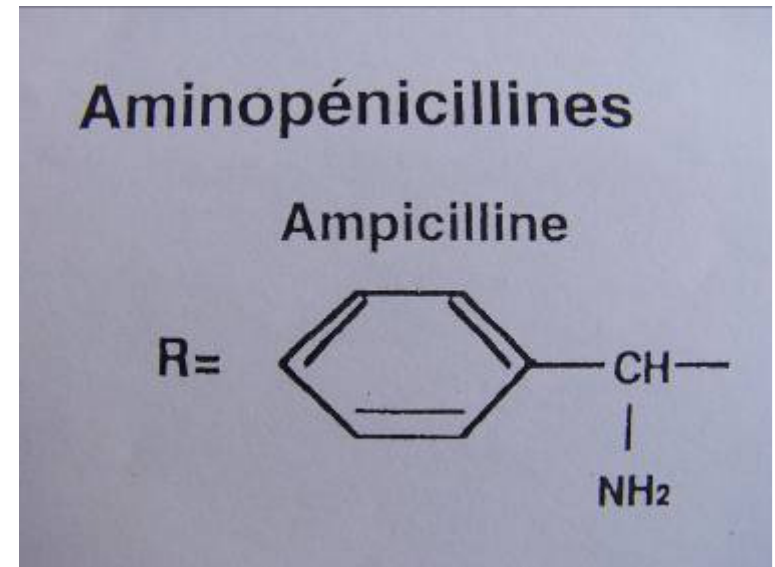
*comportent un groupement aminé sur la chaîne latérale en 6.*

# Antibiotiques: *pénicillines A*

- Améliorations pharmacinétiques,  
résorption orale,  
diffusion tissulaire, (LCR)  
moins de toxicité,
- Amélioration du spectre d'activité antibactérienne

# Aminopenicillines (ampicilline, amoxicilline)

- L'hydroxylation de l'amoxicilline augmente son absorption digestive
- La formulation dispersible de l'amox permet un allongement de la demie vie et autorise, dans certains cas, deux prises par jour.
- Elimination rénale



# Pharmacocinétique.

- lipide-insoluble (amoxicilline: VD = 0.2 l/kg)
- absorption orale variable (pénicilline G )
- large distribution tissulaire, sauf: SNC, prostate, pauvre dans LCR
- élimination rénale: filtration, sécrétion
- $\frac{1}{2}$  vie plasmatique courte (~1-2 h)

# Aminopenicillines

(ampicilline, amoxicilline)

---

Developpées pour augmenter l'activité vis à vis des germes aérobies gram-négatifs

## Gram-positif

peni-S *S. aureus*

Groupe streptococci

viridans streptococci

Enterococcus sp.

*Listeria monocytogenes*

## Gram-négatif

*Proteus mirabilis*

*Salmonella, Shigella*

certaines *E. coli*

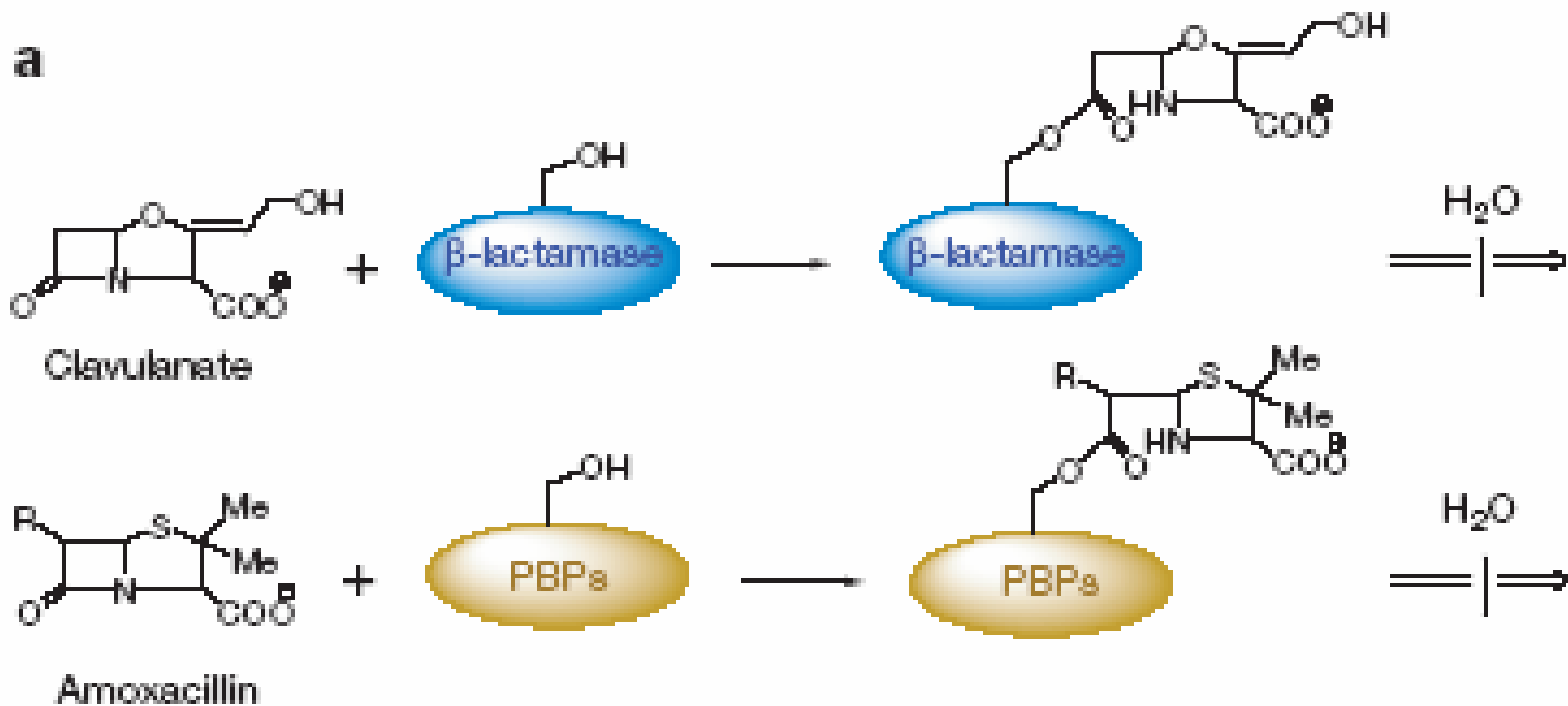
$\beta$ L- *H. influenzae*

# *Pénicillines A + Inhibiteurs de bêta-lactamases*

- Ce ne sont pas des antibiotiques
- Plusieurs associations aux inhibiteurs de bêta-lactamases  
Existente où sont possibles aujourd'hui (*ex: aminopénicilline/acide  
clavulanique*)
- Permet de combattre l'action des bêta-lactamases  
et de maintenir l'antibiotique actif sur les souches productrices

# Inhibiteurs des bêta-lactamases

Ex: Acide clavulanique (Augmentin®)



# Autres inhibiteurs de bêtalactamases

## Sulbactam

En plus de son effet inhibiteur irréversible sur les  $\beta$ -lactamases, le sulbactam a une activité antibiotique intrinsèque sur quelques germes, mais il est toujours utilisé en association avec les antibiotiques détruits par les  $\beta$ -lactamases.

Le sulbactam s'administre par voie parentérale, en perfusion. Il s'élimine par voie rénale. Il existe un ester sulbactam-ampicilline. L'hydrolyse de la liaison ester dans l'organisme libère le sulbactam et l'ampicilline

Sulbactam + ampicilline estérifiée	UNACIM* Inj
Sulbactam (seul)	BÉTAMAZE*

## Tazobactam

Le tazobactam est un dérivé de l'acide pénicillanique qui a des propriétés proches de celles de l'acide clavulanique et du sulbactam. Il est associé à la pipéracilline.

Tazobactam+ pipéracilline	TAZOCILLINE* Inj
---------------------------	------------------

☹ En association

acide clavulanique	+ amoxicilline	Augmentin®
	+ ticarcilline	Claventin®
tazobactam	+ pipéracilline	Tazocilline®
sulbactam	+ ampicilline	Unacim®

☺ Seul

sulbactam	Bétamaze®
-----------	-----------

**Pas d'activité antibiotique propre - Inhibition enzymatique irréversible**

**Association synergique vraie - Comportement pharmacocinétique très proche des bêta-lactamines:**

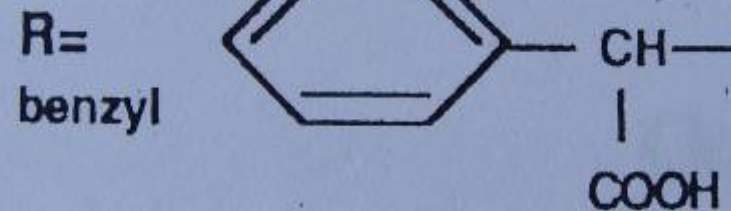
**“ Doivent arriver ensemble au lieu de l'infection et y demeurer à une concentration efficace suffisamment longtemps ”**

# Carboxypénicillines (carbénicilline, ticarcilline)

- Addition d'un groupe carboxyl ou sulfonique
- Modification du comportement antibactérien:
  - perte de l'affinité pour les PLP des G<sup>+</sup>: faible activité sur les G<sup>+</sup>

## Carboxypénicillines

### Carbénicilline



# Carboxypenicillines

(ticarcilline: Ticarpen)

---

Developpées pour augmenter l'activité vis à vis des germes aérobies gram-négatifs résistants

Gram-positif  
marginal

Gram-négatif

*Proteus mirabilis*

*Salmonella, Shigella*

certains *E. coli*

$\beta$ L- *H. influenzae*

*Enterobacter sp.*

*Pseudomonas aeruginosa*

# Carboxypenicillines et uréidopénicillines

## activité anti-pyocyanique

Ils sont présentés seulement sous forme injectable par voie intraveineuse et sont utilisés en milieu hospitalier.

Ticarcilline	TICARPEN* Inj
Mezlocilline	BAYPEN* «
Pipéracilline	PIPÉRILLINE* «

# Les pénicillines en résumé

- *pénicilline G, la première*
- *pénicilline V, la même mais per os*
- *Procaine pénicilline, IM, longue action*
- *Pénicillines M, contre les staph résistants*
- *Aminopénicillines, per os, à bonne diffusion, spectre élargi,*
- *Asso. Ampic/a.clavulinique*
- *Et: carboxi, uréido, ....*

# Autres bêta-lactamines: Carbapénèmes

## Spectre - Résistance

exceptionnellement étendu (exclu Staphylocoques méti-R)

grande résistance aux bêta-lactamases

pas de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines

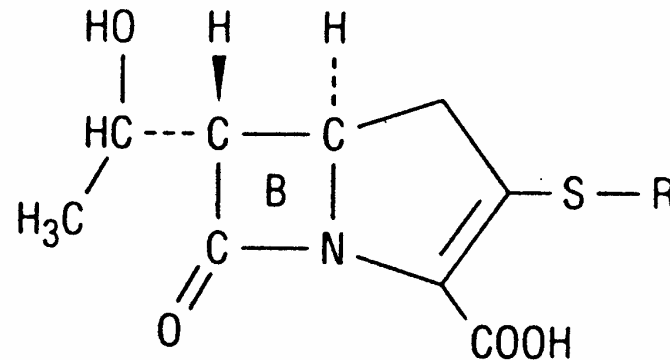
## ➤ Mécanisme d'action

pénétration plus importante et plus rapide (porine particulière)

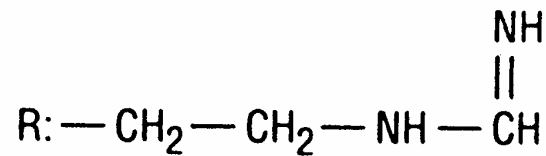
cible principale PLP2

# Carbapénèmes

## Imipénem



CARBAPENEMS



Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid  
(imipenem)

- large spectre, résistant aux b-lactamases
- administration i.v.
- hydrolysés par endopeptidase (cilastatine)
- effets indésirables : cf pénicillines

# Carbapénèmes

Ce qui distingue l'imipénème des autres bêtalactamines

- plus rapidement bactéricide
- activité peu affectée par l'effet inoculum
- activité concentration-dépendante
- activité persistante même si la bactérie n'est pas en phase de multiplication
- effet post-antibiotique contre les bactéries gram (-)
- peu de résistance croisée avec les autres b lactamines
- métabolisée par la dihydropeptidase du rein

# Carbapénèmes et monobactams

**L'imipénem** est un carbapénème à spectre large. Il est associé à un inhibiteur de son catabolisme, la cilastatine, qui est un inhibiteur d'une enzyme rénale, la déhydropeptidase I qui métabolise et inactive l'imipénem.

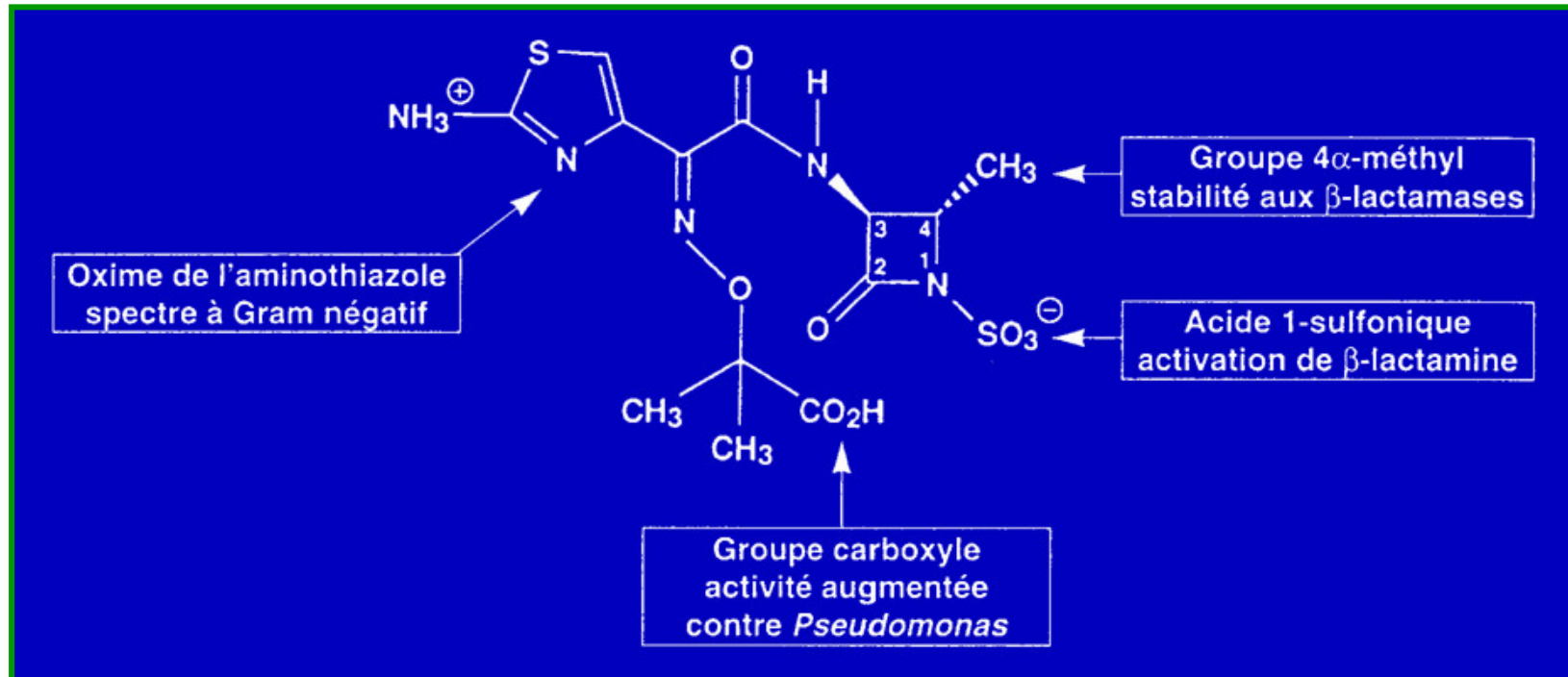
**L'ertapénem** est aussi un carbapénème, non inactivé par la déhydropeptidase, ayant des propriétés proches de celles de l'imipénem.

**Le méropénem**, non commercialisé en France mais disponible dans de nombreux pays, est un dérivé des carbapénèmes non inactivé par la dihydropeptidase rénale humaine.

Les  $\beta$ -lactamines monocycliques, ou monobactams, comme **l'aztréonam**, sont actifs seulement contre les germes Gram négatif.

## Monobactam: Aztréonam (Azactam®)

### ➤ Structure



### ➤ Spectre

Strictement bactéries gram (-) aérobies

### ➤ Mécanisme d'action

Affinité plus importante pour la PLP 3

# Pharmacocinétique

Administration IV - IM

1/2 vie 1,5 - 2 h

Diffusion satisfaisante

Élimination rénale

➤ **Effets indésirables**

Peu immunogénique, pas d'allergie croisée avec les autres bêta lactamines

➤ **Précautions d'emploi**

Hypersensibilité aux bêta lactamines

Adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal

Surveillance biologique chez l'insuffisant hépatique

# Résistance, mécanismes.

- Diminution de la perméabilité membranaire
- Augmentation de l'efflux (Gram-)
- Pénicillinases,  $\beta$ -lactamases (Gram +) Voir acide clavulanique
- Différences structurelles et d'affinité entre PBPs (pneumocoques, méningocoques)

# Effets indésirables des pénicillines

- **toxicité directe faible**, grande marge thérapeutique  
irritation locale, thrombophlébites  
nausées, vomissement, diarrhées  
convulsions (insuffisance rénale)
- **hypersensibilité (ac. pénicilloïque):**  
érythème, anaphylaxie,  
vasculite  
éosinophilie, anémie hémolytique  
arthralgie  
rares néphrites interstitielles.

# Pharmacodynamie des pénicillines

- Bactéricides

- Activité temps-dépendant

Intensité et vitesse de bactéricidie n'augmentent plus à partir d'une certaine concentration d'antibiotique mais le niveau de bactéricidie est corrélé avec la durée pendant laquelle la concentration d'antibiotique dépasse la CMI.

- Pratiquement pas d'effet post-antibiotique (sauf Staphylocoques)

- Effet inoculum

↳ Pour être actives les pénicillines doivent atteindre en permanence des concentrations tissulaires de 5 à 10 CMI.

Réadministrations fréquentes, perfusions continues  
Intérêt des molécules à longue demi-vie

# Les Céphalosporines

# Céphalosporines

## **1. première génération:**

- céfalexine,
- large spectre: Gram+ > Gram –
- inf. urinaires, prophylaxie chirurgie, peau, tissus mous

## **2. deuxième génération:**

- céfamandole (Mandokef), céfuroxime, céfaclor (Céclor), céfoxitine
- plus actif contre Gram- que 1ère génération
- administration orale possible.

## **3. troisième génération**

- céfotaxime (Claforam), ceftriaxone (Rocéphine), ceftazidime,
- large spectre contre Gram - et Gram +
- sensibles aux  $\beta$ -lactamases
- ceftriaxone : élimination biliaire
- adm. iv , passe barrière hémato-encéphalique, infections graves

## **4. quatrième génération**

- céfépime (Maxipime)
- spectre comparable à 3ème génération
- résistant à quelques  $\beta$ -lactamases (Entérobacter)
- ttt empirique, infections nosocomiales

# Céphalosporines

**Génération 1:** *céfalotine*, *céfalexine*, active sur les souches Gram +, de façon limitée les Gram –

**Génération 2:** *céfamandole*, *céfoxitine*, *céfuroxime*, activité accrue sur les germes Gram - certains dérivés actifs sur *Bacterioides fragilis*

**Génération 3:** *céfotaxime*, *céftriaxone*, *céftazidime*, *céfopérazone*,...activité moindre sur les Gram + mais meilleure activité sur les entérobactéries, y compris souches productrices de bêta-lactamases. Céftazidime et céfopérazone sont actives sur *Pseudomonas aeruginosa* mais moins actives sur les cocci Gram +

**(Génération 4):** *céfépime*, *cefpirome* stabilité sur plasmides et bêta-lactamases. Intérêt: infections à bacilles Gram - résistantes aux autres céphalosporines.

# Pharmacocinétique (I)

## Absorption

Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais sont pour la plupart mal résorbées dans le tube digestif. Elles sont dès lors administrées par voie parentérale (à l'exception du cefadroxyl, de la cefalexine, de la cefatrizine et du cefaclor). Certaines céphalosporines sont disponibles sous la forme d'une prodrogue estérifiée, libérant l'antibiotique dans la circulation après clivage enzymatique (cefuroxime axetil).

## Distribution

Comme les pénicillines, les céphalosporines diffusent mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles passent toutefois mieux la barrière hémato-encéphalique, même si celle-ci n'est pas enflammée.

# Pharmacocinétique (III)

## ➤ Administration

céphalosporines injectables

céphalosporines orales (esters, prodrogues)

concentrations sériques et tissulaires << aux formes injectables, ce qui limite leur intérêt

- résorption digestive saturable
- tolérance digestive dose-dépendante
- prix de revient trop élevé

# PHARMACOCINETIQUE (IV)

## ➤ Diffusion

orales : demi-vie courte (0,5 - 3 h)

injectables : plus longue pour certaines

orales : liaison aux protéines faibles (< 50 %)

injectables : très variable

Diffusion tissulaire relativement faible mais CMI très basses

seules les 3èmes générations sont indiquées dans le traitement des méningites

# Pharmacocinétique (II)

## Elimination

Rapide ( $t_{1/2}$  de 1 à 2 heures), à l'exception notable de la ceftriaxone qui possède une demi-vie nettement plus longue (6-8 heures) permettant des prises plus espacées (cette propriété est due à une forte liaison aux protéines et à une mauvaise reconnaissance par le transporteur des acides organiques au niveau des tubules rénaux).

L'élimination des céphalosporines s'opère par voie rénale essentiellement (filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire), et par métabolisation hépatique dans certains cas (céfalotine, ceftriaxone, céfopérazone, céfotaxime).

### Paramètres pharmacocinétiques des principales céphalosporines

Céphalosporine	Voie d'administration	Liaison aux protéines (%)	Métabolisation hépatique	Demi-vie (h)
<b>Première génération</b>				
Cefadroxyl (Duracef, Moxacef)	po	20	non	1.5
Cefalexine (Ceporex, Keforal)	po	20	non	1
Cefatrizine (Cefaperos)	po	60	non	1.4
Cefazoline (Cefacidal, Kefzol)	iv, im	80	non	1.9
Cefradine (Velosef)	iv, im	15	non	1
<b>Deuxième génération</b>				
Cefaclor (Ceclor)	po	25	non	1
Cefamandole (Mandol)	iv, im	75	non	0.5
Cefoxitine (Mexofin)	iv, im	70	non	0.7
Cefuroxime (Zinacef)	iv, im	50	non	1
Cefuroxime axetil (Zinnat)	po	50	non	1.2
Cefonicide (Monocid)	iv, im	>90	non	4.5
Ceforadine (Precef)	iv, im	80	non	2.6
<b>Troisième génération</b>				
Cefotaxime (Claforan)	iv, im	50	oui	1
Ceftazidime (Glazidim, Kefadim)	iv, im	20	non	1.8
Ceftriaxone (Rocephin)	iv, im	90	oui	6-8
Cefotetan (Apacef)	iv, im	90	non	3.3
<b>Quatrième génération</b>				
Cefepime (Maxipime)	iv, im	20	non	2
Cefpirome (Cefrom)	iv, im	10	non	2

### Interactions médicamenteuses avec les BETA-LACTAMES: CEPHALOSPORINES

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Alcool	Réaction antabuse ("disulfiram-like")	- Documentation + - Importance +	- Décrit avec cefamandole, cefoperazone, cefmenoxime, cefotetan, latamoxef - Inprédicible; prévenir les patients
Aminoglycosides	Potentialisation des effets néphrotoxiques	<i>Genta/cefalotine:</i> - Documentation +++ - Sévérité ++ <i>Tobra/cefalotine</i> - Documentation +	- Doses minimales et suivi strict de la fonction rénale - Éviter l'usage concomitant chez des patients à risque - Préférer une alternative moins toxique
Anticoagulants	↑ effet anticoagulant	- Documentation +/- - Importance +/-	- Seulement avec cefamandole, cefazoline, et céphalos ayant une chaîne méthyltetrazole: - Rare et non prédictible; attention pts à risque
Furosémide	↑ risque de néphrotoxicité	- Documentation +/- - Importance +/-	- Décrit avec cefaloridine et cefalotine; prudence si usage simultané
Probenecide	↑ Cp céphalosporine + ↑ risque néphrotoxicité avec cefaloridine et cefalotine	- Documentation +++ - Importance ++	- Utilisé pour atteindre des Cp + ↑ dans Tx gonorrhée (aussi pour des raisons économiques avec le cefuroxime)

# EFFETS INDESIRABLES

- Manifestations allergiques

réactions cutanées, hyperéosinophilie  
croisées avec les pénicillines 10 % des cas

- Manifestations hématologiques

leucopénies, thrombopénies

- Liés à la présence du groupement méthylthiotétrazole

hypoprothrombinémie  
effet antabuse

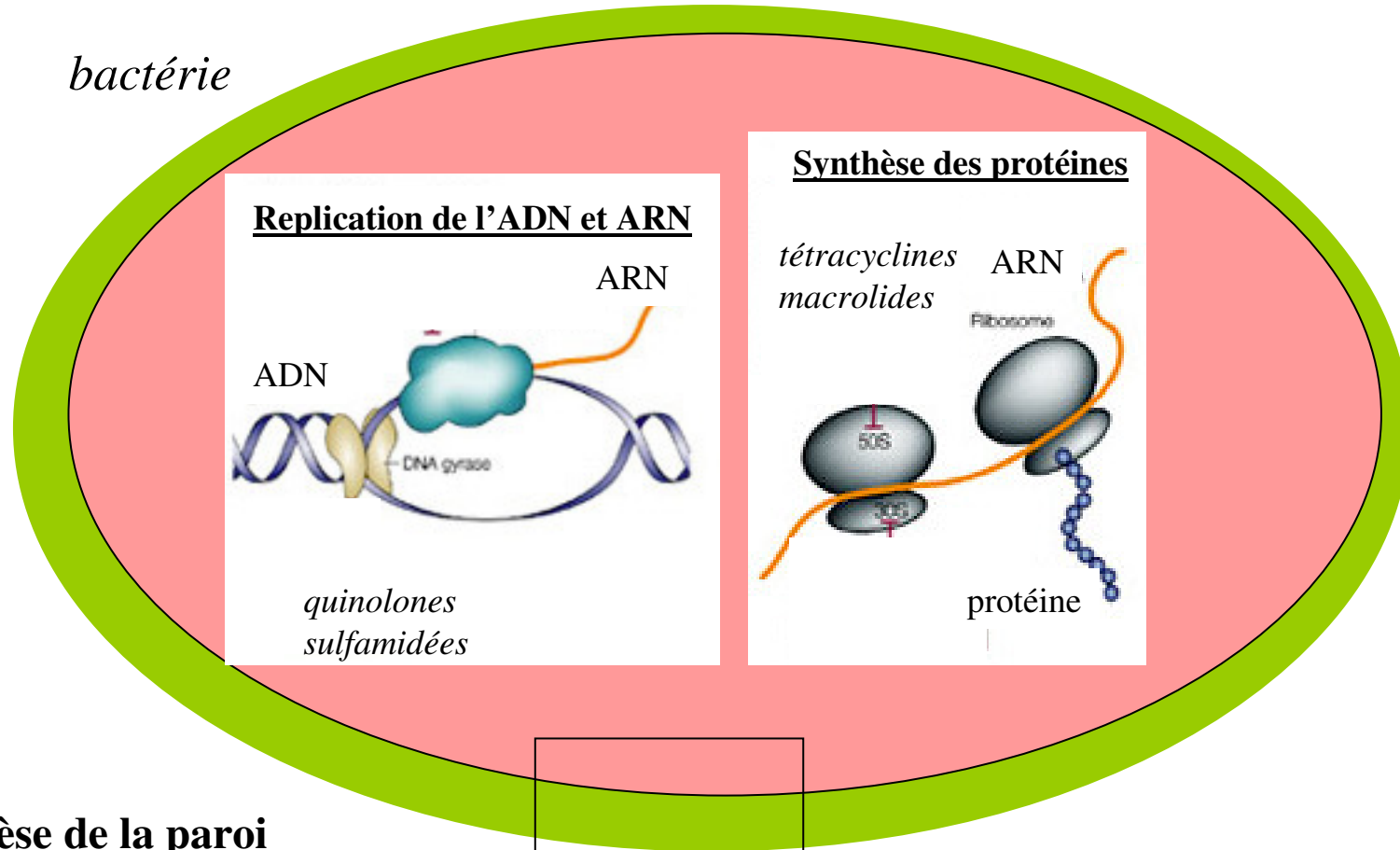
# Pharmacodynamie des $\beta$ -lactamines:

- Bactéricidie temps-dépendante in vitro et in vivo
- EPA limité ou absent vs BGN
- Temps > CMI prédictif de l'activité in vivo
- Valeur du T > CMI nécessaire varie en fonction de la sévérité de l'infection et du foyer:
  - #40 %: effet bactériostatique suffisant pour le succès clinique des infections ORL et respiratoires
  - T > CMI #100% et résiduelle # 10xCMI: effet optimal nécessaire ds infections sévères (méningite, endocardite)

# Glycopeptides

# Cibles des antibiotiques

*bactérie*



## Synthèse de la paroi

*Pénicillines*  
*vancomycine*

## Un peu d'histoire ....

~ 1950 :  
découverte de la vancomycine  
dans les boues du Mississippi



~ 1985 :  
Usage clinique intensif aux USA  
(infections Gram(+)) - décontamination digestive

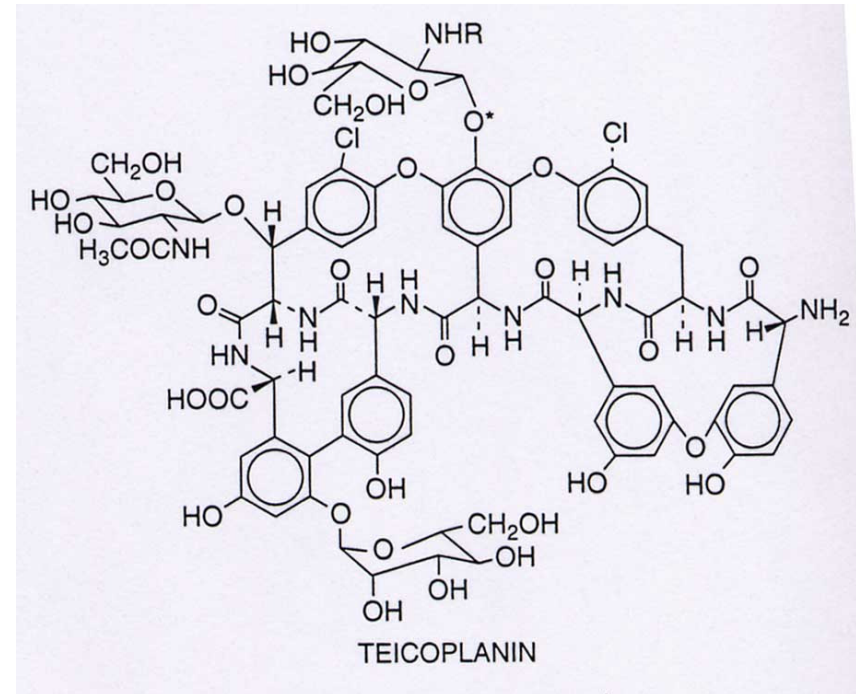
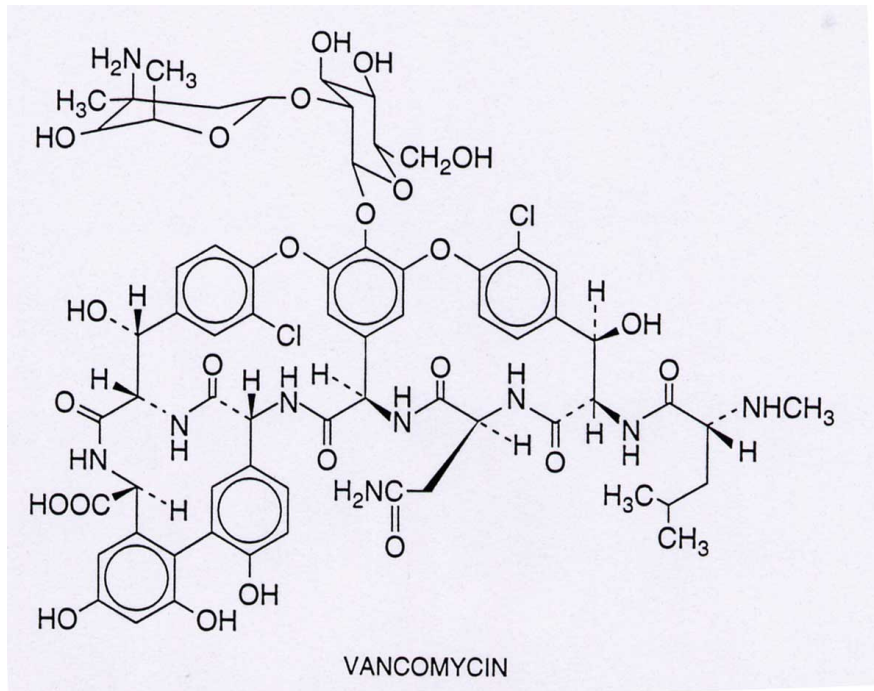
Problème:

- toxicité de la vancomycine due à des impuretés  
    ➔ amélioration des procédures de purification

~ 1980 :  
Découverte de la teicoplanine, une autre molécule naturelle  
avec un meilleur profil pharmacocinétique, utilisée uniquement  
en Europe

# Antibiotiques

## glycopeptides



teicoplanine

vancomycine

# Glycopeptides

## Vancomycine

- inhibition de transpeptidation et transglycosylation , prévient l'élongation de la chaîne de peptidoglycan
- spectre: Gram +, Staph. dorés résistants à flucloxacilline
- effets indésirables: réactions anaphylactoïdes  
néphrotoxicité, ototoxicité
- administration I.V, passe dans LCR
- élimination rénale.

Autre : **Teicoplanine (dose de charge, LP +++ ,  $T_{1/2}$  longue**

# Antibiotiques: glycopeptides

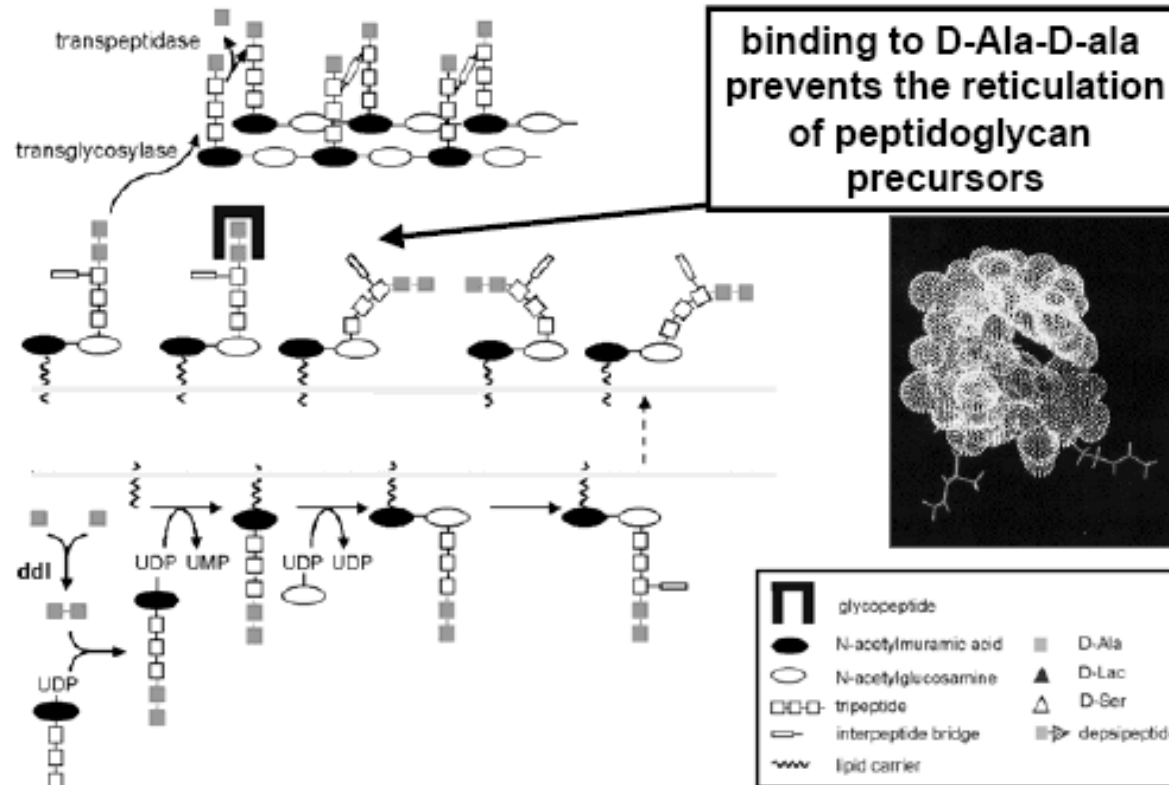
**La vancomycine** est un glycopeptide tricyclique de poids moléculaire élevé, environ 1500, qui, en se fixant étroitement par cinq liaisons hydrogène à la terminaison D-alanyl-D-alanine, inhibe la transpeptidation, **altère la synthèse de la paroi bactérienne et modifie la perméabilité de la membrane cytoplasmique. Elle inhibe aussi la synthèse du RNA.**

Elle est active contre les bactéries Gram positif comme les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques et est utilisée en particulier dans le traitement des infections à staphylocoques résistants aux autres antibiotiques.

*Des entérocoques ont développé une résistance à la vancomycine en acquérant la capacité de remplacer la D-alanine par l'acide D-lactique, ce qui empêche la fixation de la vancomycine. On peut craindre que les entérocoques puissent transmettre leur résistance aux staphylocoques.*

Vancomycine	VANOCINE* Sol buv, Inj VANCOMYCINE* Inj
Téicoplanine	TARGOCID* Inj

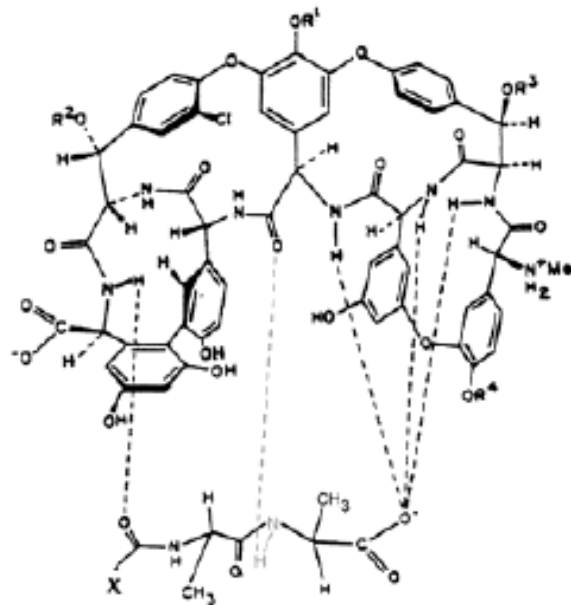
# Glycopeptides: mode d'action



Van Bambeke et al., *Drugs* (2004) 64:913-936

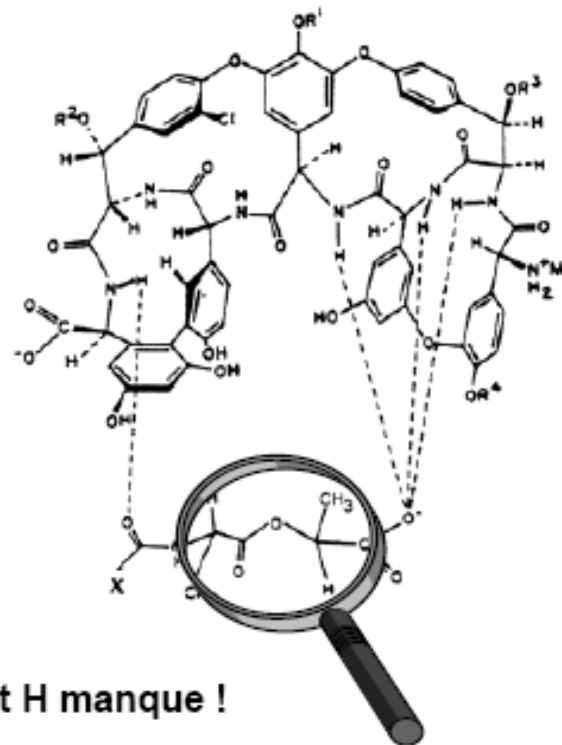
## Résistance chez les entérocoques : modification de la cible

sensible ...



Arthur et al, Trends Microbiol (1996) 4:401-407

resistant...

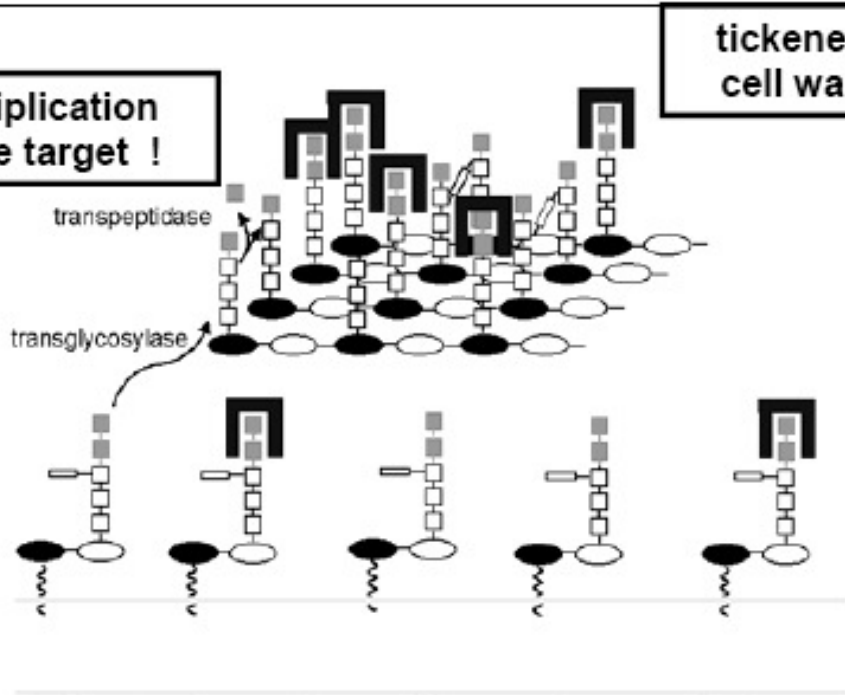


1 pont H manque !

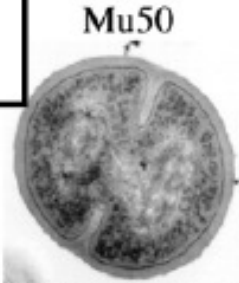


# Résistance chez les staphylocoques

**multiplication  
of the target !**



**tickened  
cell wall**



35.02 ± 4.01

→ VISA: **V**ancomycin **I**ntermediate **S**taphylococcus **A**ureus

*Hiramatsu Lancet ID (2001) 1:147-155  
Cui et al J Clin Microbiol (2003) 41:5-14*



## Pharmacocinétique des glycopeptides

- Absorption nulle par voie orale  
→ Voie intraveineuse  
→ Voie orale pour une action locale dans le tube digestif

- Distribution rapide dans les tissus  
pénétration dans le SNC  
faible pour la vancomycine  
insuffisante pour la teicoplanine

Limitation  
pour l'usage  
dans les méningites

- Elimination rénale  
 $t_{1/2}$  longue pour la teicoplanine (liaison aux protéines)

Rein: cible de la toxicité  
Ajustement de dose en cas d'IR

## Pharmacocinétique des glycopeptides

paramètre	VAN	TEC
Dosage (mg/kg)	15	6
Cmax (mg/L)	20-50	43
Cmin (mg/L)	5-12 (12 h)	5 (24 h)
AUC (mg.h/L)	260	600
(%) liaison prot.	55	88-94
T ½ (h)	2-4 (β) 3-9 (γ)	10 (β) 168 (γ)

Harding & Sorge (2000) J. Chemother. 12:15-20

Sur le plan pharmacocinétique, ils sont peu absorbés par voie orale et leur administration se fait par voie intraveineuse (IV) pour traiter des infections générales. La voie buccale est réservée au traitement de certaines colites, à *Clostridium difficile* par exemple.

## Pharmacocinétique

	Vancomycine	Teicoplanine
<b>VD (L/kg)</b>	<b>0,2 – 1,25</b>	<b>0,9 – 1,6</b>
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>4 - 6</b>	<b>80 - 160</b>
<b>Liaison protéique</b>	<b>30 – 55 %</b>	<b>90 %</b>
<b>Élimination</b>	<b>80 % rénale</b>	<b>&gt;80 % rénale</b>
<b>EER</b>	<b>Faible</b>	<b>Faible</b>

Roberts JA. Clin Pharmacokinet 2006;45:755-73

Wood MJ. J Antimicrob Chemother 1996;37:209-22

Jaumain H, Allaouchiche B et al. Presse Méd 1998;27:1536-44

## Diffusion tissulaire

	Vancomycine <sup>1-6</sup>	Teicoplanine <sup>7-10</sup>
<b>Os</b>	≤ 15 %	≤ 60 %
<b>Muscle</b>	~ 30 %	~ 40 %
<b>Film alvéolaire</b>	≤ 20 %	~ 25 %
<b>LCR</b>	≤ 20 %	≤ 10 %

<sup>1</sup>Graziani AL et al. Antimicrob Agents Chemother 1988

<sup>2</sup>Matzke GR et al. Clin Pharmacokinet 1986

<sup>3</sup>Albanèse J et al. Antimicrob Agents Chemother 2000

<sup>4</sup>Georges H, Leroy O et al. EJCMI 2000

<sup>5</sup>Lamer C et al. Antimicrob Agents Chemother 1993

<sup>6</sup>Daschner FD et al. J Antimicrob Chemother 1987

<sup>7</sup>Wilson AP Clin Pharmacokinet 2000

<sup>8</sup>Stahl JP et al. J Antimicrob Chemother 1987

<sup>9</sup>Franck UK et al. Antimicrob Agents Chemother 1997

<sup>10</sup>Mimoz O et al. Intensive Care Med 2000

## Optimisation glycopeptides

- ↗ CMI (SARM)
- Diffusion tissulaire < 100 %
- ASC/CMI  $\geq 350$  : ↗ exposition

**Fortes posologies (adaptées FR)**

**Perfusion continue (vanco)**

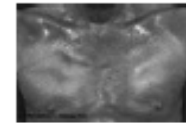
**Dosages +++ (efficacité)**

**Objectif : 20-30 mg/L (ou plus ?)**



## Effets secondaires

- phlébite au site d'injection
- syndrome de l'homme rouge (hypotension, libération d'histamine)
  - injection lente
- toxicité rénale et auditive
  - éviter les associations avec d'autres médicaments oto- ou néphro-toxiques (aminoglycosides)
  - monitoring des taux sériques



Les principaux effets indésirables de la vancomycine sont de type allergique, mais son accumulation, chez l'insuffisant rénal notamment, entraîne une néphrotoxicité et une ototoxicité.

# Antibiotiques: glycopeptides

teicoplanine

usage hospitalier

oral (colites et préparations digestives)  
et parentéral (germes sensibles)

vancomycine

usage hospitalier

parentéral  
germes sensibles

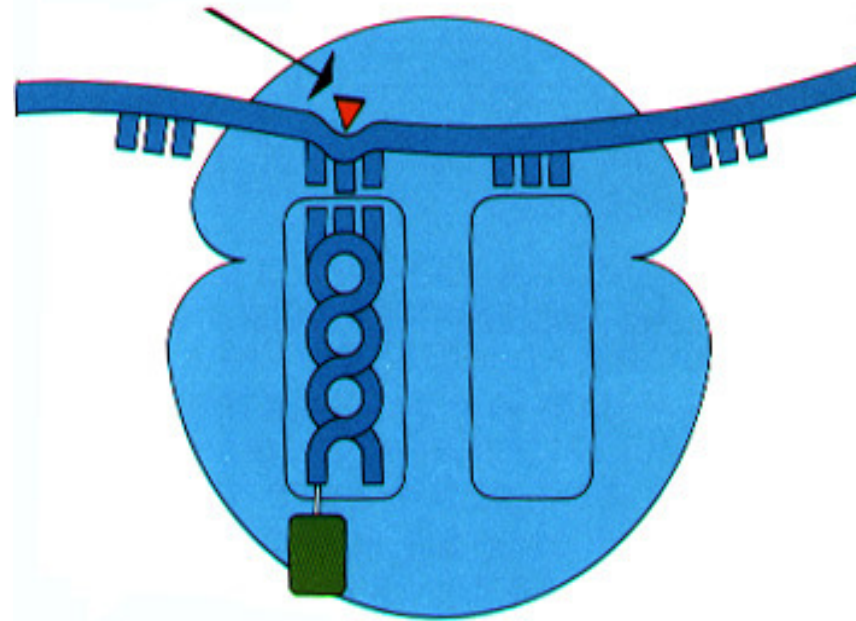
Utilisées sur germes méthicilline résistants.

Pratique d'un suivi des concentrations plasmatiques,

# Antibiotiques à cible ribosomale

- Aminosides:
- Phénicolés
- Macrolides
- Synergistines
- Rifampicine
- Acide fusidique

Inhibent la synthèse protéique





# CLASSIFICATION

## ➤ Les aminosides administrables par voie parentérale

<b>Kanamycine</b>	<b>1956</b>	<b>Kamycine®</b>
<b>Gentamicine</b>	<b>1967</b>	<b>Gentalline®</b>
<b>Spectinomycine</b>	<b>1974</b>	<b>Trobicine®</b>
<b>Tobramycine</b>	<b>1974</b>	<b>Nebcine®</b>
<b>Amikacine</b>	<b>1976</b>	<b>Amiklin®</b>
<b>Dibékacine</b>	<b>1980</b>	<b>Débékacyl®</b>
<b>Netilmicine</b>	<b>1981</b>	<b>Nétromicine®</b>
<b>Isépamicine</b>	<b>1995</b>	<b>Isépalline®</b>

# Présentation des molécules

- Aminosides orientés gram-
  - Amikacine
    - Forme IV et IM : 15 mg/kg/jour
  - Tobramycine
    - Forme IV et IM: 3 mg/kg/jour
- Aminosides orientés gram+
  - Gentamicine
    - Forme IV et IM : 3 mg/kg/jour
  - Netilmicine
    - Forme IV et IM : 4 à 6 mg/kg/jour

AMIKLIN®

NEBCINE®

GENTALLINE®

NETROMICINE®

# Antibiotiques inhibant la synthèse protéique

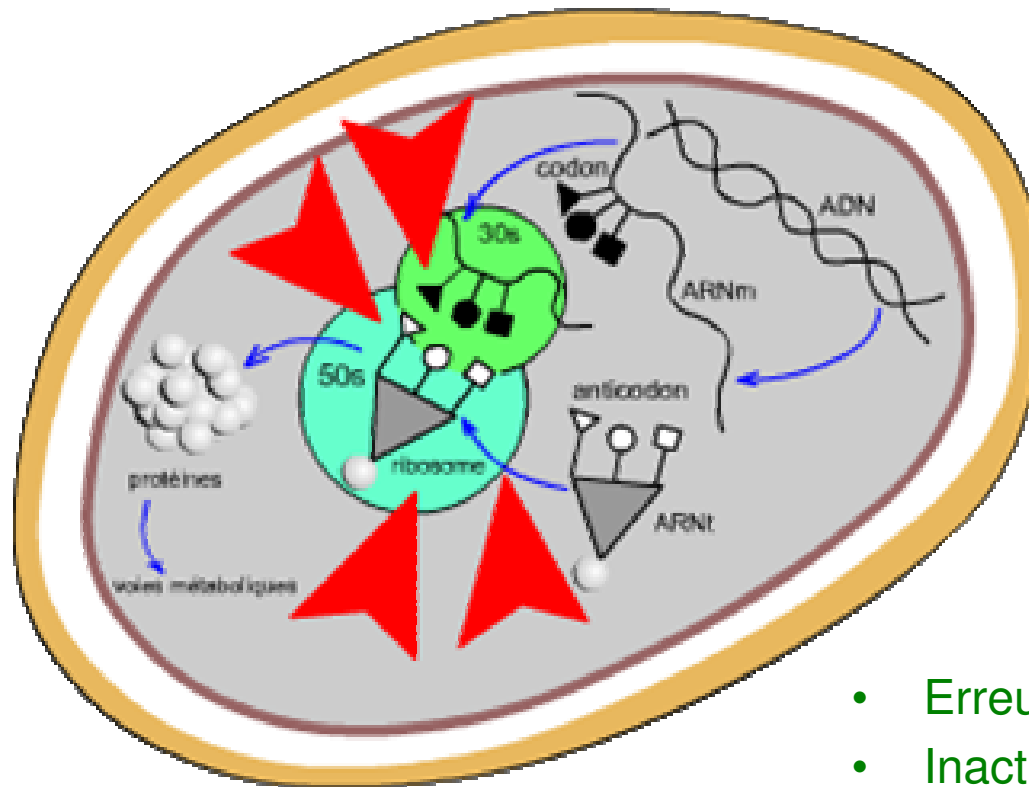
## ✚ Antibiotiques agissant au niveau de la sous-unité ribosomale 30 s

Les inhibiteurs de la sous-unité ribosomale 30 S ont des propriétés antibiotiques. On y classe les tétracyclines et les aminosides.

## ✚ Antibiotiques agissant au niveau de la sous-unité ribosomale 50 s

Les médicaments qui perturbent le fonctionnement des sous-unités ribosomales 50 S ont des propriétés antibiotiques; ce sont les macrolides, le chloramphénicol et l'acide fusidique.

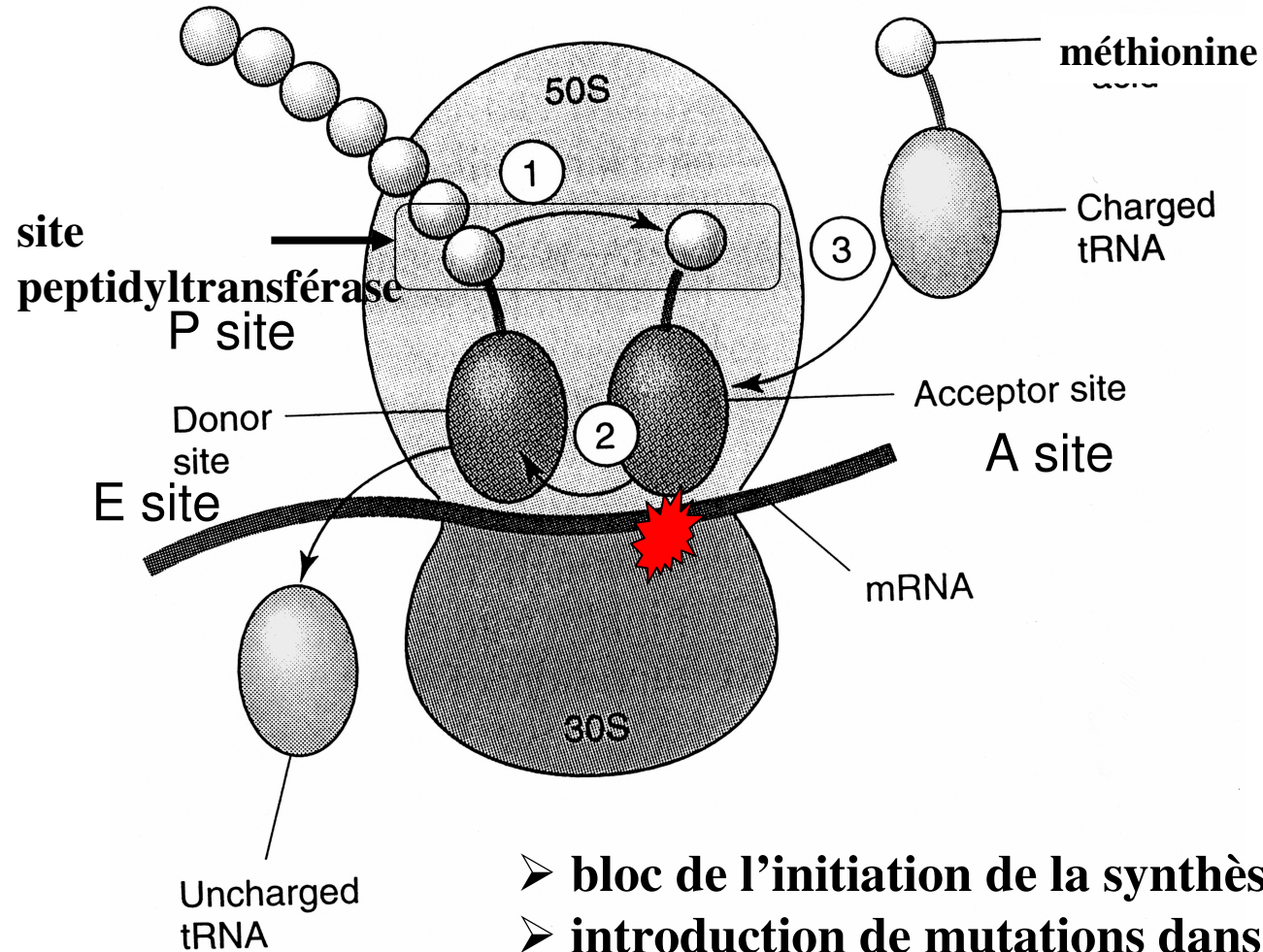
## Inhibition *irréversible* de la synthèse protéique: les aminosides



- Erreurs de lecture de l'ARNm
- Inactif sur les ribosomes humains
- Spectre large sauf anaérobies

# Aminoglycosides : mécanisme d'action

- interfère avec la liaison du formylméthionyl-tRNA avec le ribosome



- bloc de l'initiation de la synthèse protéique
- introduction de mutations dans la chaîne polypeptidique

# Les aminoglycosides

✚ **Les aminosides, antibiotiques bactéricides**, diffusent dans les bactéries à travers les canaux porines jusqu'à l'espace périplasmique. Leur pénétration à travers la membrane cytoplasmique est active et nécessite un apport d'énergie et la présence d'oxygène. Lorsque l'aminoside est en permanence présent au contact d'un germe sensible, il y a inhibition de sa pénétration à travers la membrane cytoplasmique. Cette constatation explique l'intérêt de l'administration discontinue des aminosides

✚ **Les aminosides perturbent la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur les ribosomes de la sous-unité 30 S.** L'altération de la membrane bactérienne est la conséquence de la perturbation de la synthèse protéique.

✚ **La résistance aux aminosides** peut provenir d'un **défaut de leur pénétration** dans le cytoplasme bactérien, **de leur inactivation** par biotransformations sous l'influence d'enzymes, phosphorylase, acétylase, synthétisées sous la dépendance de plasmides, d'une **modification de la structure des ribosomes** empêchant la fixation de l'antibiotique.

# Antibiotiques: *aminoglycosides*

infections sévères à germes **gram négatifs anaérobies**

infections à *Pseudomonas aeruginosa*

infections systémiques à *Staphylocoques méthi-S*

endocardites streptococciques

états fébriles sur terrain neutropénique, immunodéprimé.

listériose, *Mycobactérium tuberculosis*

# Aminoglycosides

## Propriétés cinétiques communes:

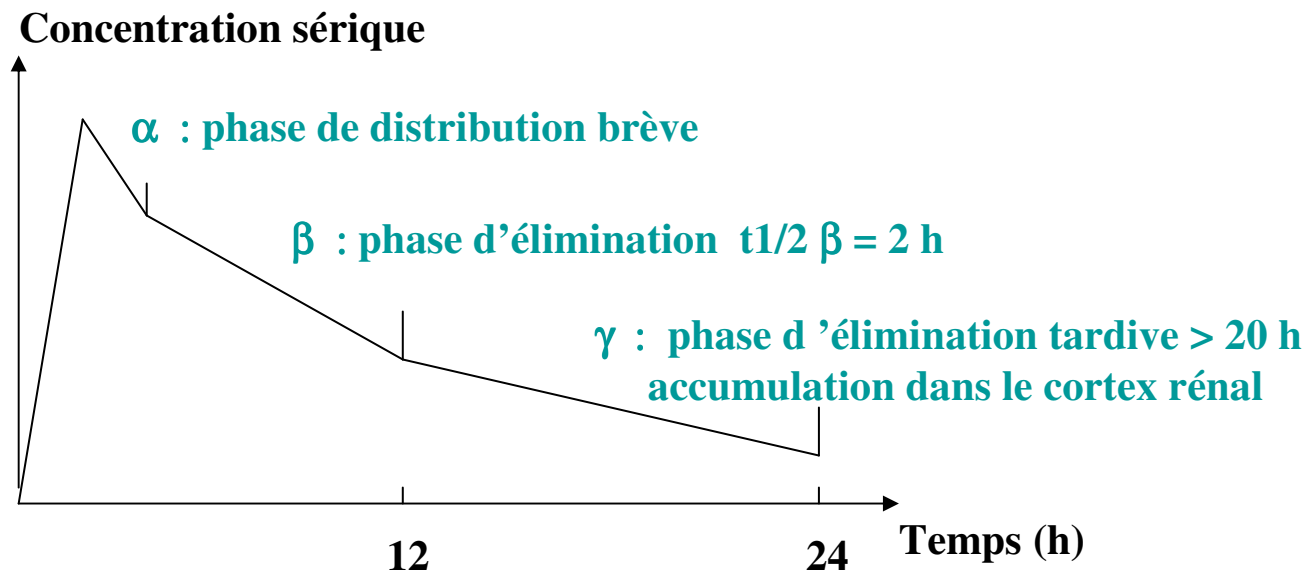
- Non **résorbés** par voie orale,
- Peu liés aux protéines plasmatiques, **leur distribution est essentiellement extracellulaire** : de fortes concentrations sont trouvées dans le rein, l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille interne, ce qui explique leur toxicité rénale et cochléaire ils diffusent de façon limitée dans les tissus (sauf dans le parenchyme rénal) et peu dans le LCR < 10% plasma), traversent le placenta. Ne sont **pas biotransformés**.
- **Filtration glomérulaire sous forme de produit parent**. Une réabsorption tubulaire explique les concentrations parenchymateuses rénales, demi vie plasmatique de 2 à 3 heures...,
- Dans la mesure où les aminosides ne diffusent pas dans les tissus gras, l'adaptation de leur posologie devrait **tenir compte seulement du volume de la masse maigre**.

# PHARMACOCINETIQUE des Aminosides

## ➤ Résorption

non résorbés par voie entérale  
mais non dégradés : décontamination digestive  
très bien résorbés par voie IM

## ➤ Pharmacocinétique sérique



# AMINOSIDES

## Pharmacodynamie :

Concentration dépendant avec E.P.A marqué

## Pharmacocinétique:

Produits hydrophiles: I.M, I.V

Vd 0.25 l/kg, T  $\frac{1}{2}$  = 2 heures, faible liaison protéines plasmatiques

Pas de métabolisme hépatique

Élimination rénale sous forme inchangée

Grande+++ variabilité interindividuelle

E.I. : Néphrotoxicité / Ototoxicité en relation avec l'exposition cumulée

# PHARMACOCINETIQUE

## ➤ **Distribution tissulaire**

**Liaison aux protéines : négligeable**

**Vd  $\approx$  liquides extracellulaires**

**Diffusion tissulaire limitée sauf dans - le parenchyme pulmonaire (1/1)**

**- le cortex rénal (x 20)**

**- les liquides labyrinthiques**

**médiocre dans le LCR (administration locale possible)**

## ➤ **Elimination**

**ne sont pas biotransformés**

**urinaire, par filtration glomérulaire**

# ADMINISTRATION EN DOSE UNIQUE

## ➤ Schéma thérapeutique conventionnel

une injection toutes les 8 ou 12 heures

## ➤ Intérêt de la dose unique

### 🕒 Aussi efficace (?)

Bactéricidie => concentration dépendante => intérêt des fortes concentrations. EPA => permet l'espacement

### 🕒 Moins toxique

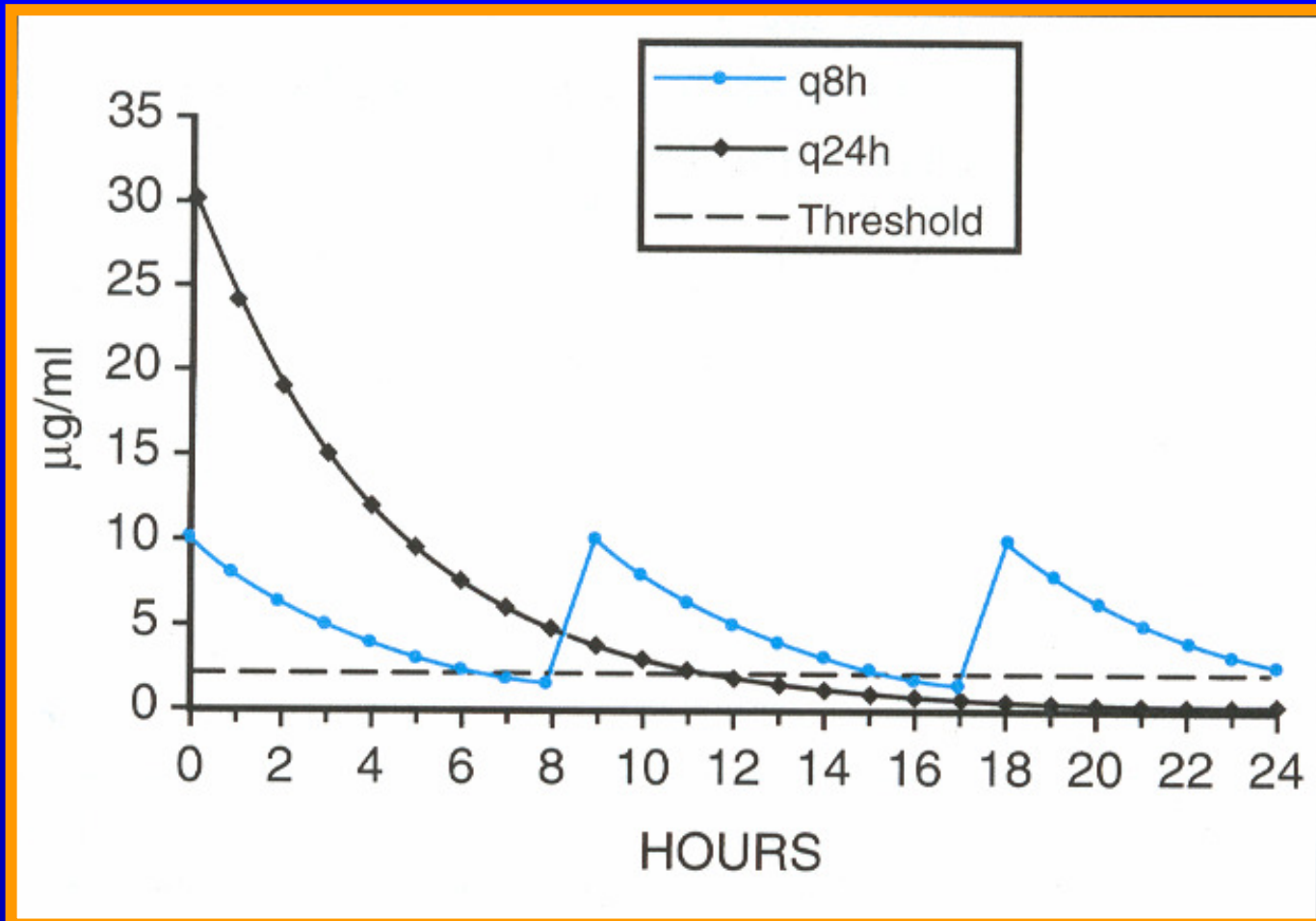
Accumulation rénale et labyrinthique saturable

Par précaution, ne s'applique pas aux traitements

- . de plus de 7 jours
- . des septicémies
- . des infections à Staphylocoques, Entérocoques, Pseudomonas, Serratia
- . des patients neutropéniques
- . des patients ayant une clairance à la créatinine < 50 ml/min

# Aminoglycosides

- most agents given once daily



# **SURVEILLANCE THERAPEUTIQUE DES AMINOSIDES**

➤ **Pour un schéma thérapeutique conventionnel**

**Pourquoi doser?**

**Il faut être sûr d'être efficace sans être toxique**

**Faible index thérapeutique**

**Grandes variations interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques**

**Corrélation concentration sérique /effet thérapeutique >>**

**Corrélation posologie /effet thérapeutique**

# AMINOSIDES

## Conditions du Suivi Thérapeutique Pharmacologique

### C<sub>max</sub> (pic) :

- prélèvement 30 mn après la fin d'une perfusion de 30 mn
- reflet de l'efficacité
- C<sub>max</sub> / C.M.I à défaut de AUC / C.M.I

### C<sub>min</sub> (vallée) :

- prélèvement juste avant le début d'une perfusion de 30 mn
- reflet de la toxicité

## GENTAMICINE

### Cmax ou Pic

- (cible : 15-25 mg/L pour une Dose Unitaire Journalière)
- ((cible : 5-8 mg/L pour Dose Fractionnée))
- entre 6 et 10 fois la C.M.I du germe à traiter

### Cmin ou Vallée

- cible : strictement < 0.5 mg/L pour une Dose Unitaire Journalière
- cible :  $\leq 1.0$  mg/L pour Dose Fractionnée

## TOBRAMYCINE

### Cmax ou Pic

- (cible : 5-8 mg/L pour Dose Fractionnée)
- entre 6 et 10 fois la C.M.I du germe à traiter

### Cmin ou Vallée

- cible :  $\leq 1.0$  mg/L pour Dose Fractionnée

# ADAPTATION THERAPEUTIQUE EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DU PATIENT

## ➤ L'insuffisant rénal

↗ concentrations sériques

↗  $t_{1/2\beta}$  (30 à 70 h) proportionnel au degré de l'insuffisance rénale

↘ concentrations urinaires, infra thérapeutiques

## ➤ Le nouveau-né

↗  $t_{1/2\beta}$  inversement corrélé à

- la durée de la gestation
- le poids de naissance
- l'âge post natal
- clairance à la créatinine

## ➤ Le sujet âgé

élimination des aminosides indépendante de l'âge en soi  
mais très corrélée à la clairance à la créatinine

# EFFETS INDESIRABLES

## ➤ Néphrotoxicité

Fixation de l'aminoside sur la bordure en brosse de la cellule tubulaire rénale (saturable) Accumulation dans les lysosomes Rupture des lysosomes => libération d'enzymes => lyse cellulaire; **néphropathie tubulo-intersticielle aiguë à diurèse conservée** le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. situations à risque: sujet âgé, insuffisant rénal, médicaments néphrotoxiques associés, Réversible

## ➤ Ototoxicité

Accumulation dans la péri et endolymphe, **atteinte vestibulaire réversible et précoce. Atteinte cochléaire irréversible plus tardive**, cumulative traduite par une perte de l'audition les troubles de l'équilibre (risque spécifique pour l'administration locale éviter l'association de médicaments ototoxiques: furosémide).

## CONTRE-INDICATIONS

- Femmes enceintes (relative)
- Myasthénie (formelle)
- Allergie aux aminosides

## PRECAUTION D'EMPLOI

### Eviter

- Leur prescription simultanée avec d'autres médicaments néphro ou oto toxiques
- Leur prescription si atteinte préalable cochléo-vestibulaire
- Leur prescription lors d'une anesthésie si des curares sont administrés
- Adapter les doses:
  - selon le poids
  - selon la clairance à la créatinine
- Choisir un nombre minimal d'injections et éviter les traitements prolongés

# EFFETS INDESIRABLES

## ➤ Facteurs de risque : néphro et oto-toxicité

Posologie (concentration plasmatique élevée trop longtemps)

Durée du traitement (plus de 10 jours)

Prises antérieures d'aminosides (dose cumulée)

Association avec un autre médicament néphro ou ototoxique

Insuffisance rénale préexistante

Atteinte auditive préexistante

Age

## ➤ Autres

Blocage de la jonction neuromusculaire

Rares réactions allergiques

Dermohypodermite (en cas d'administration sous-cutanée)

# RESISTANCE aux Aminosides

## ➤ Enzymatique

gènes plasmidiques      adényl-tranférases  
   acétyl-tranférases  
   phospho-tranférases  
nombreuses sous-classes

## ➤ Mutation chromosomique

transporteur  
fixation sur la cible ribosomale  
(incidence clinique restreinte)

# Pharmacodynamie

- Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes au niveau du **ribosome** bactérien
- **Bactéricidie** rapide et importante
- Activité indépendante de l'inoculum
- Antibiotiques **dose-dépendants**
- Effet post-antibiotique **marqué**



# Pharmacocinétique

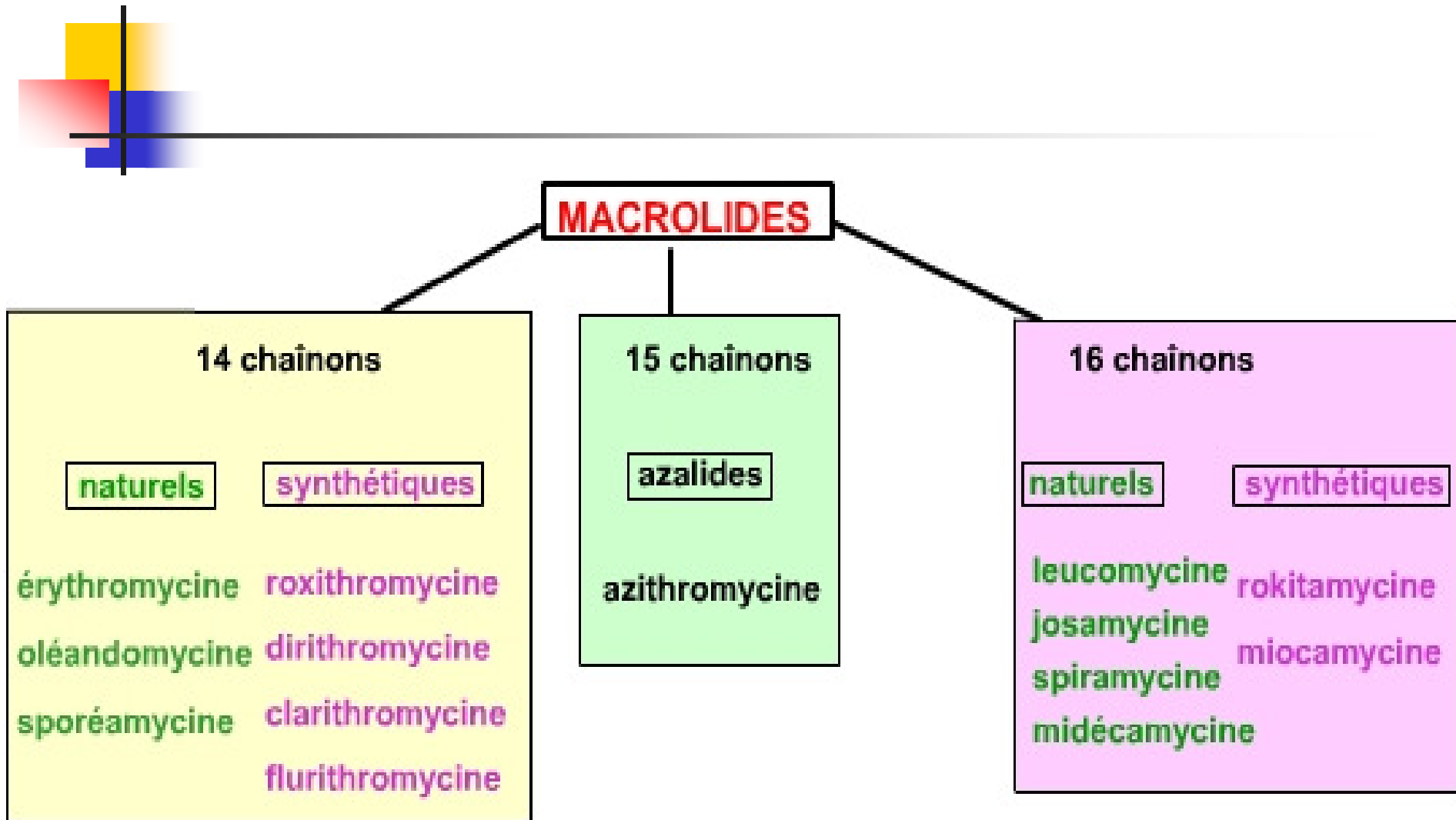
- Diffusion **rapide** et **importante** dans les liquides biologiques et la plupart des tissus (sauf méninges)
- Élimination **rénale** quasi exclusive
- Voies d'administration : IV, IM
  - Résorption complète et rapide par voie IM
  - **Absorption digestive nulle** (utilisation en décontamination digestive)

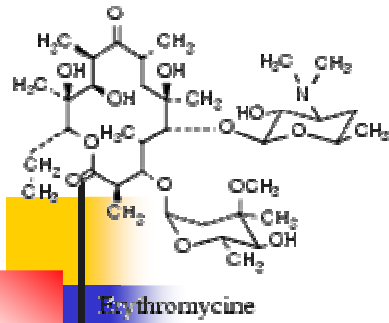


# Macrolides



# Antibiotiques *macrolides*





# Antibiotiques *macrolides*

- ✚ Les principaux macrolides sont l'érythromycine, la spiramycine, la midécamycine, la josamycine, la roxithromycine, la dirithromycine, la clarithromycine et l'azithromycine
- ✚ Ils pénètrent dans les bactéries sous la forme non ionisée qui est prédominante à pH alcalin. Les bactéries Gram positif accumulent environ 100 fois plus de macrolides que les germes Gram négatif, ce qui explique **leur action prédominante sur les germes Gram positif**.
- ✚ Les macrolides ont une **activité bactériostatique** ou bactéricide selon leur concentration et la sensibilité des germes. Ils sont efficaces sur les **cocci Gram positif aérobies et anaérobies**, les cocci gram négatif, comme les gonocoques et les méningocoques, les bacilles gram négatif comme *Helicobacter pylori*, et des germes comme *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*. En France, actuellement, **un quart des pneumocoques sont résistants aux macrolides**.
- ✚ La résistance aux macrolides est la conséquence d'une **diminution de leur pénétration cellulaire**, de leur hydrolyse par des estérases et de modifications ribosomales.

# Antibiotiques *macrolides*



## Pharmacocinétique

Forte pénétration intracellulaire

*Les macrolides inhibent la synthèse d'enzymes hépatiques de biotransformation* des médicaments: association contre indiquée avec: carbamazépine, dérivés de l'ergot de seigle (risque ischémique des extrémités), cisapride (risques de troubles du rythme),

## Effets indésirables

*Les macrolides sont des antibiotiques bien tolérés.*

intolérances digestives

hépatites cholestatiques (érythromycine)

troubles de l'audition (érythromycine) peu fréquents,



# Pharmacocinétique et effets secondaires des Macrolides

## ■ Pharmacocinétique:

- Absorption orale
- Demi-vie courte (sauf azithromycine)
- Bacteriostatiques
- Pénétration LCR (erythromycine)
- **Pas d'adaptation de posologie chez IR**

## ■ Effets secondaires

- Digestifs
- Cholestase
- Prolongation de l'intervalle QT (erythromycine)
- Diarrhée à *Cl. Difficile*
- **Interactions +++ (effets inhibiteurs CYP450)**  
avec Théophylline, anti-coagulants....



# Macrolides

---

- bacteriostatiques
- lipophiles, résorption orale

→ Actifs sur les germes intracellulaires

- Elimination souvent mixte
- Antibiotiques de choix si allergie aux pénicillines
- Effets indésirables surtout digestifs

→ crampes, nausées, vomissements, diarrhée



# Lincosamides

- Mécanisme d'action:
  - Bloque la transpeptidation
- Spectre:
  - Gram +
  - anaérobie
- Diffusion osseuse++
- Produits utilisés:
  - Lincosamine, clindamycine,

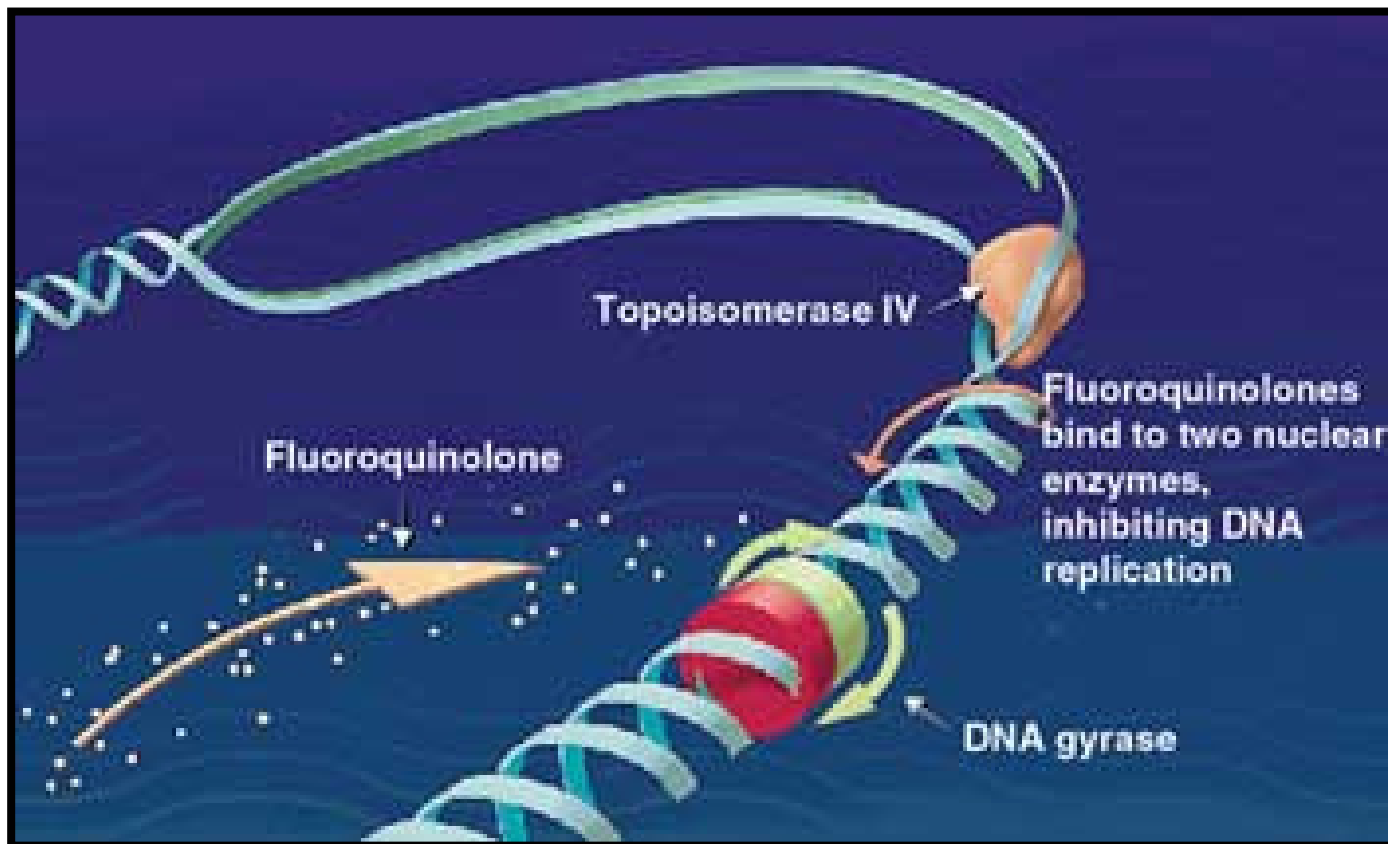
# Synergistines

- mélange de streptogramines
- Spectres:
  - Gram + (Staphylocoques méti R)
- Produits utilisés
  - Pristinamycine (pyostacine), virginiamycine

# Fluroquinolones

# Mécanisme d'action

## *Inhibition de la synthèse d'ADN*



# Fluoroquinolones

- Antibiotiques bactéricides actifs sur l'ADN gyrase  
→ bloquent la transcription de l'ADN



# Mécanisme d'action

## ✓ Inhibition des topo-isomérases II

### ☯ DNA gyrase (Gyr A et GyrB)

- Modifie la topologie de l'ADN (sous enroulement)
- Étape clé de la duplication de l'ADN
- Fixation irréversible des quinolones sur l'enzyme

### ○ ☯ Topo-isomérase IV (Par C, Par E, ou GrIA, GrIB)

- Modifie l'enroulement de l'ADN avant duplication

### ○ ➤ Altération de l'ADN

# Cible enzymatique

- Dépend de la bactérie et de la quinolones
- Bacilles gram négatifs
  - DNA gyrase
- Cocci gram positifs
  - Topoisomérase IV

# Mécanisme d'action

	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>S. pneumoniae</i>	
	Gyr	Topo	Gyr	Topo	Gyr	Topo
<b>Cipro</b>	X			X		X
<b>Sparflo</b>	X		X	X		X
<b>Levoflo</b>	X			X		

# Pharmacocinétique et Effets secondaires de Quinolones

## ■ Pharmacocinétique

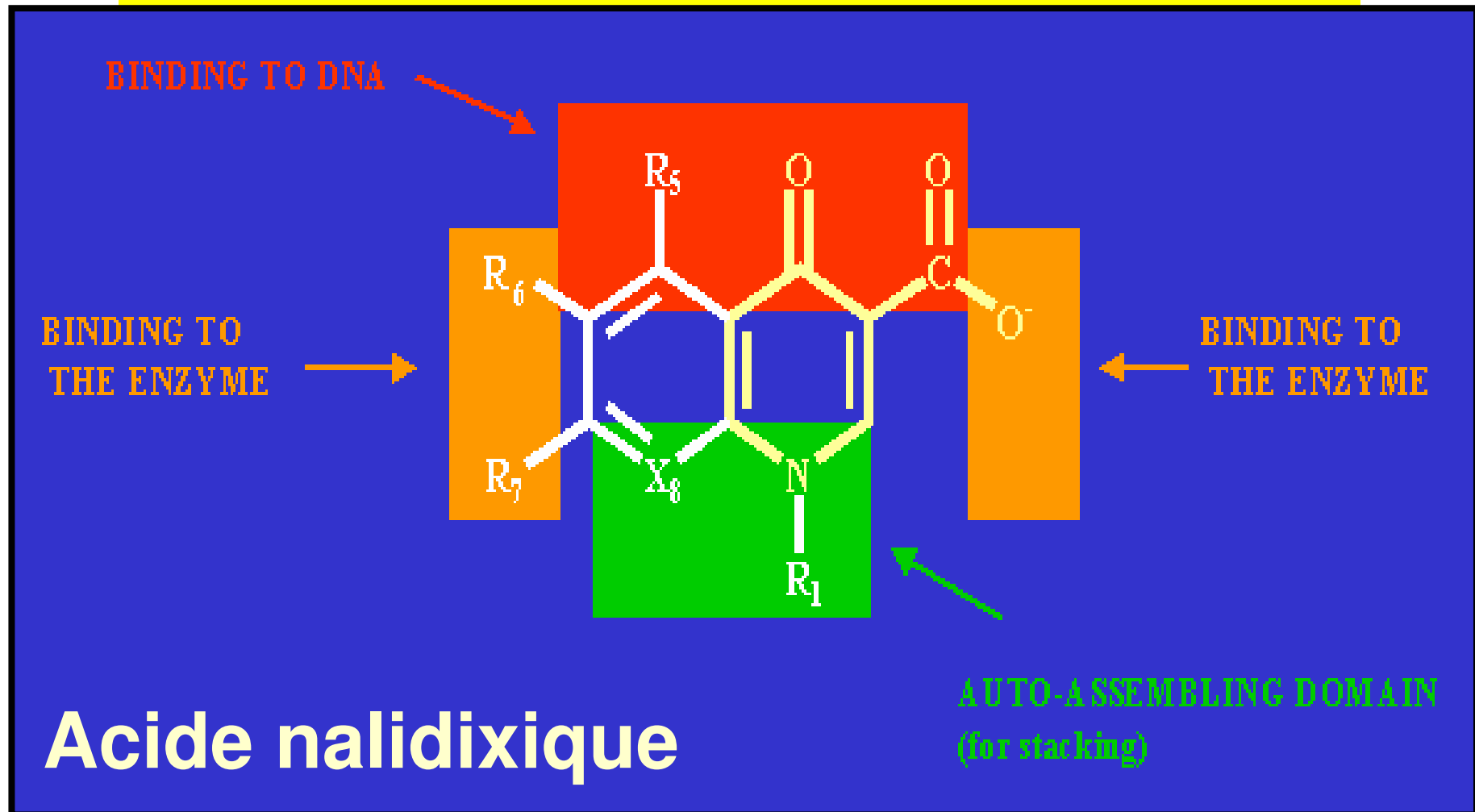
- Bonne résorption orale retardée par l'alimentation, les anti-acides, les composés ferreux ou sulfates et les multivitamines.
- Large VAD pour les FQ.
- **Ajuster la dose si IR, sauf moxifloxacine and trovafloxacine qui par contre sont CI chez l'insuffisant hépatique**

## ■ Effets secondaires

- Digestifs
- Toxicité sur SNC, surtout chez le sujet âgé
- Réactions cutanées rare sauf phototoxicité
- Ruptures tendineuses
- Allongement du QTc
- **CI en cas de grossesse**
- **Pas recommandées chez l'enfant**

# Fluoroquinolones

Premier antibiotique conçu par l'homme



# 1<sup>o</sup> génération

- Acide nalidixique: Négram
- Acide pipémidique: Pipram
- Acide oxolinique: Urotrate
- Acide piromidique: Purim
- Fluméquine: Apurone

*Infections urinaires basses à germes sensibles*

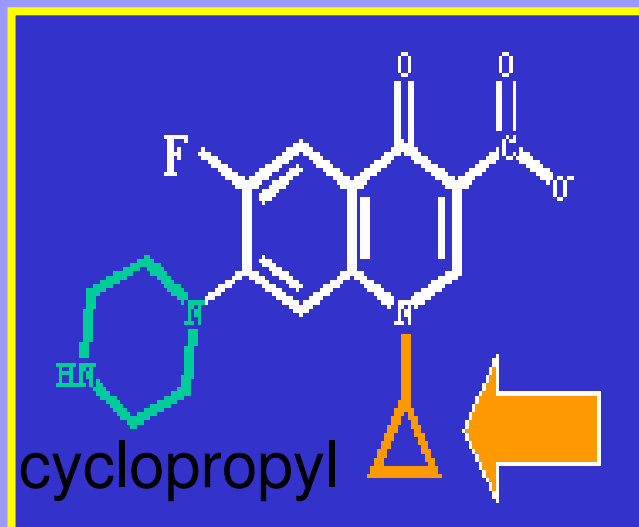
# Spectre d'action

- Spectre limité
- Entérobactéries
- E coli et P mirabilis (90%)
- Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter
  - 50 à 90% des souches

# Biodisponibilité

- Excellente absorption digestive
- Élimination exclusivement urinaire
- Mauvaise diffusion tissulaire
  - $\frac{1}{2}$  vie courte, forte liaison aux protéines

# De l'acide nalidixique à la norfloxacin à la ciprofloxacine



**Ciprofloxacin**  
**1983**

# 2° génération

## Fluoroquinolones

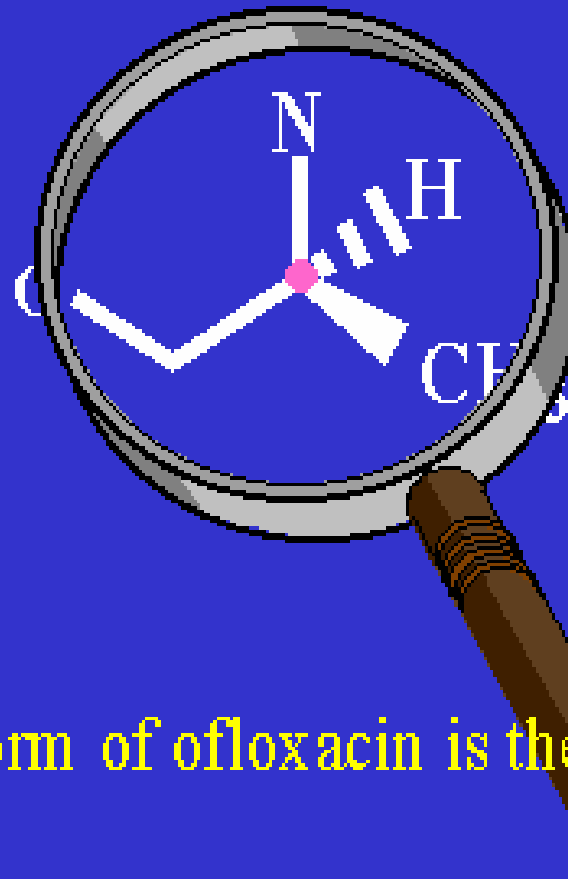
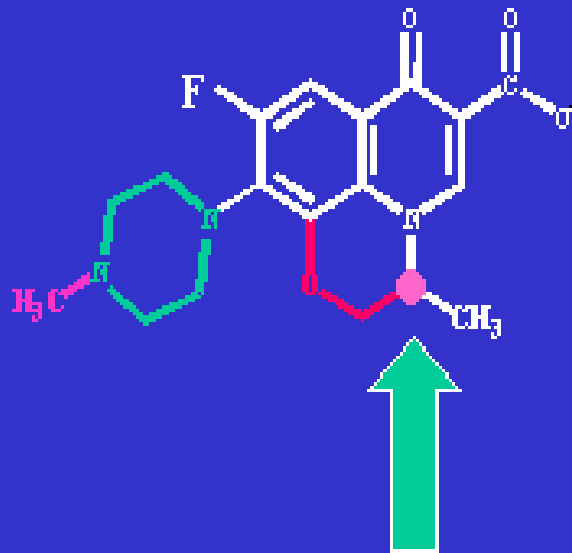
- Ciprofloxacin: Ciflox
- Ofloxacin: Oflocet
- Péfloxacin: Péflacine
- Norfloxacin: Noroxine

# Spectre d'action

- Elargissement du spectre
  - Ensemble des entérobactéries
  - Pseudomonas
  - Acinetobacter
  - Staphylocoques
  - Germes intracellulaires:
    - Légionella
    - Mycoplasma
    - Chlamydiae

# De l'ofloxacin à la ...

Ofloxacin is a racemic mixture



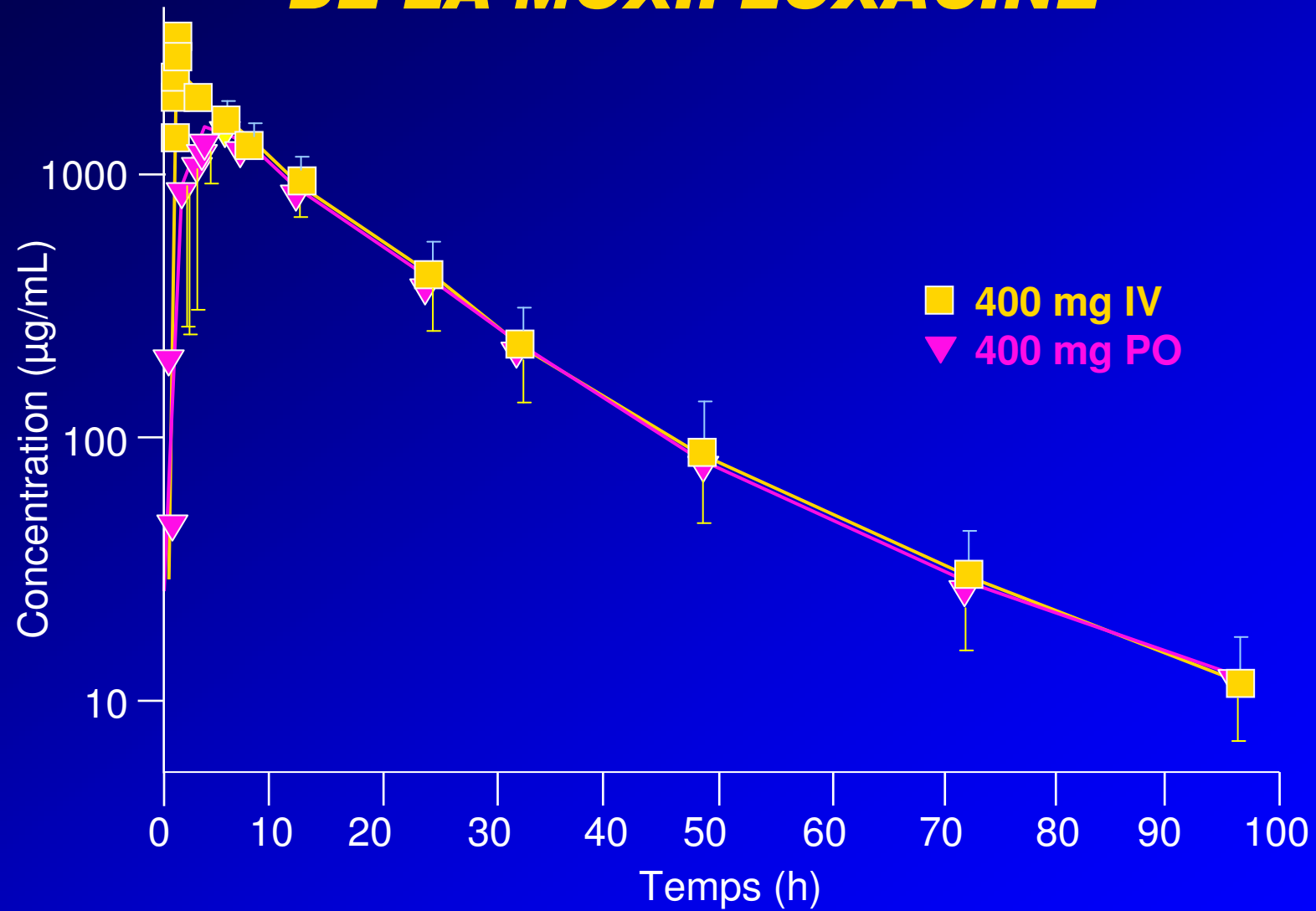
**Isomère  
pur**

$t_{1/2}$  : 6 h

Activité : +++++

The active form of ofloxacin is the (-) S isomer

# PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA MOXIFLOXACINE



# 3<sup>o</sup> génération

- Lévofoxacine: Tavanic
- Moxifloxacine: Izilox
- Sparfloxacine: Zagam: retiré (phototoxicité)
  
- Autres molécules non commercialisées:
  - Grépafoxacine, clinafloxacine, témafoxacine, trovafloxacine)

# Spectre d'activité

- Spectre large (idem 2<sup>o</sup> génération)
- Streptocoques et cocci à Gram+
  - Streptococcus pneumoniae !
- Anaérobies +/-
  - Clostridium perfringens, peptostreptococcus, fusobactérium

# Présentation des molécules

- Fluoroquinolone « urinaire »
  - Norfloxaciné
    - Forme PO : 800 mg/jour
- Fluoroquinolones systémiques
  - Sans activité anti-pyocyanique
    - Ofloxaciné
      - Forme IV et PO : 400 à 600 mg/jour
  - Avec activité anti-pyocyanique
    - Ciprofloxacine
      - Forme IV : 400 à 1200 mg/jour
      - Forme PO : 500 à 1500 mg/jour
  - Avec activité anti-pneumococcique
    - Lévofloxacine
      - Forme IV et PO : 500 à 1000 mg/jour
    - Moxifloxacine
      - Forme PO : 400 mg/jour

NOROXINE®

OFLOCET®

CIFLOX®

TAVANIC®  
IZILOX®

# **Pharmacocinétique /dynamique**

---

# Pharmacodynamie

- Inhibition des topoisomérases :
  - Par formation d'un complexe tertiaire  
Fluoroquinolone-ADN-Topoisomérase
    - Qui stabilise la liaison ADN-Topoisomérase
- Antibiotiques **dose dépendants** (+/- temps dépendants)
- **Bactéricidie** rapide
- Effet post antibiotique marqué

# Pharmacocinétique

- **Excellente diffusion tissulaire**
- Biodisponibilité per os proche de **100%**
- Demi-vie d'élimination variable : 4-12h
- Élimination urinaire ou biliaire (→ péfloxacine)
- **Adaptation de posologie** en cas d'insuffisance hépatique ou rénale
- Voies d'administration : IV et **PO**



# Mécanismes de résistance

- Diminution de la perméabilité (porines)
- Augmentation de l'efflux
- Mutation de l'ADN gyrase



Drug by brand name	Orally absorb	Cmax (Mg/dl)	T ½ (hrs)	Regards to food	Protein bound	Elimination path	Dosage forms
Norfloxacin	30-40%	1.5	3.5	Empty stomach	10-15%	Biliary and renal	Oral
Ciprofloxacin	70%	2.4	4.0	Empty stomach	20-40%	Renal 66% Hepatic 33%	Oral, IV
Ofloxacin	98%	2.9	4.5	Not studied	32%	Renal	Oral, IV, Ophthalmic
Lomefloxacin	>95%	-	8.0	Empty stomach	10%	Renal, 65% unchanged in urine	Oral
Levofloxacin	99%	5.7	6-8	No effect	24-38%	Renal, 87% unchanged in urine	Oral, IV
Sparfloxacin	-	-	16-30	No effect	45%	Hepatic glucuronidation	Oral
Moxifloxacin	90%	4.5	12	No effect	50%	Renal, 45% unchanged in urine, Hepatic conjugation	Oral
Gatifloxacin	96%	3.8	7.8	No effect	20%	Renal, 70% unchanged in urine	Oral, IV
Trovafloxacin	88%	2.1	9.6	No effect	76%	Conjugation, 43% unchanged in faeces	Oral, IV

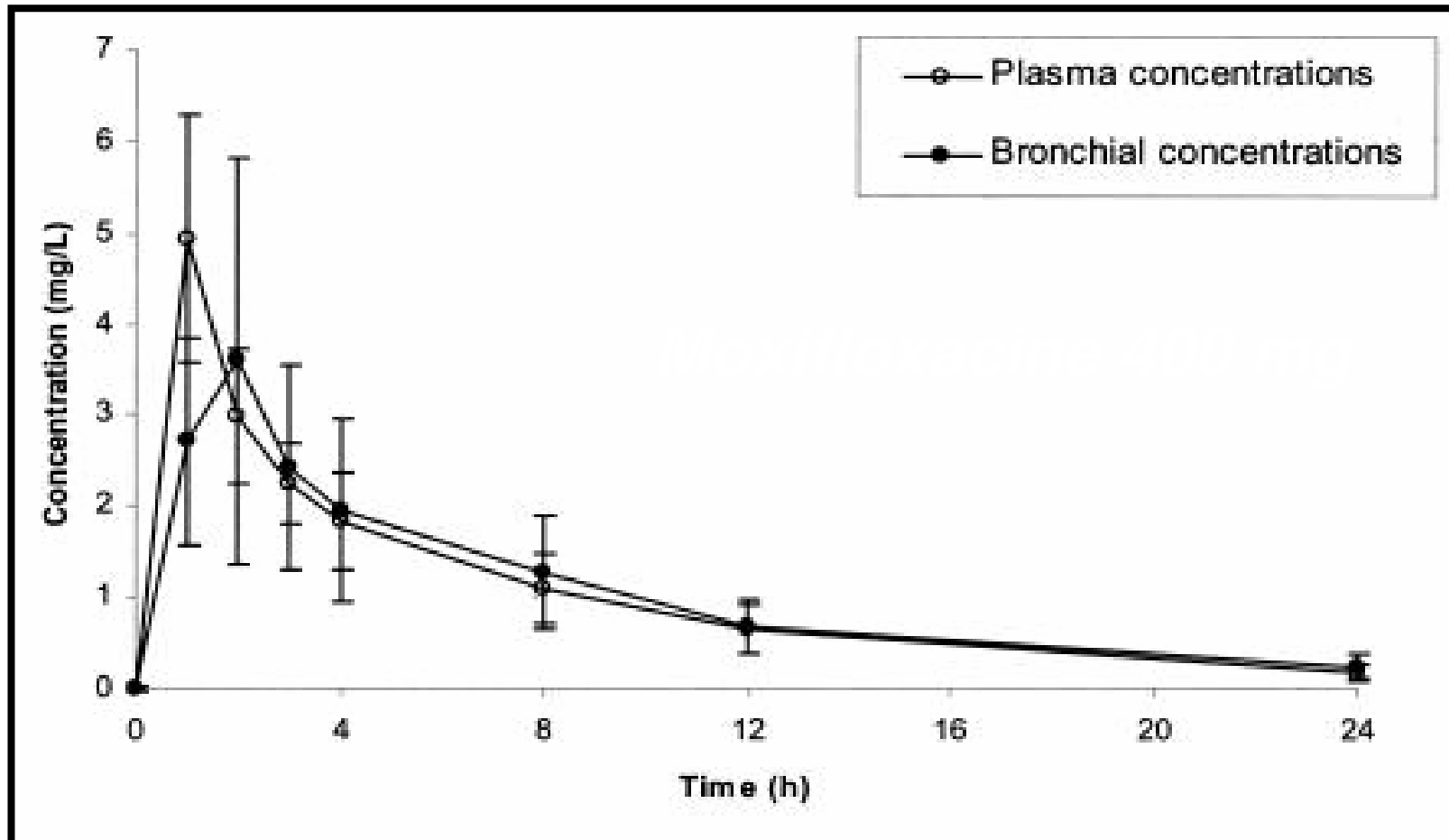
	<b>Prototype</b>	<b>Phototoxicity</b>	<b>Solubility</b>	<b>Genotoxicity</b>	<b>Theophylline</b>	<b>CNS effects</b>
N-1	Ciprofloxacin Tosufloxacin Merafloxacin	----	----	+	+	----
C-5	Pefloxacin Lomefloxacin Sparfloxacin Fleroxacin	+	----	+	----	----
C-7	Ciprofloxacin Enoxacin Norfloxacin	----	++	++	+	++
C-8	Pefloxacin Lomefloxacin Sparfloxacin	++	++	++	----	----

# Fluoroquinolones(2): quelques interactions médicamenteuses

- interaction au niveau de la résorption
  - sel de fer, de zinc
  - topiques gastro-intestinaux
  - sucralfate
  - cimétidine
- compétition avec le CYP 450 (cipro > levo > moxi (0))
  - théophylline
  - anticoagulants oraux
  - didanosine
- risque d'arythmie et de TP
  - amiodarone
  - médicaments donnant des torsades de pointe
  - bradycardisants
  - hypokaliémants
- risque épiléptogène
  - AINS (fenbufen)

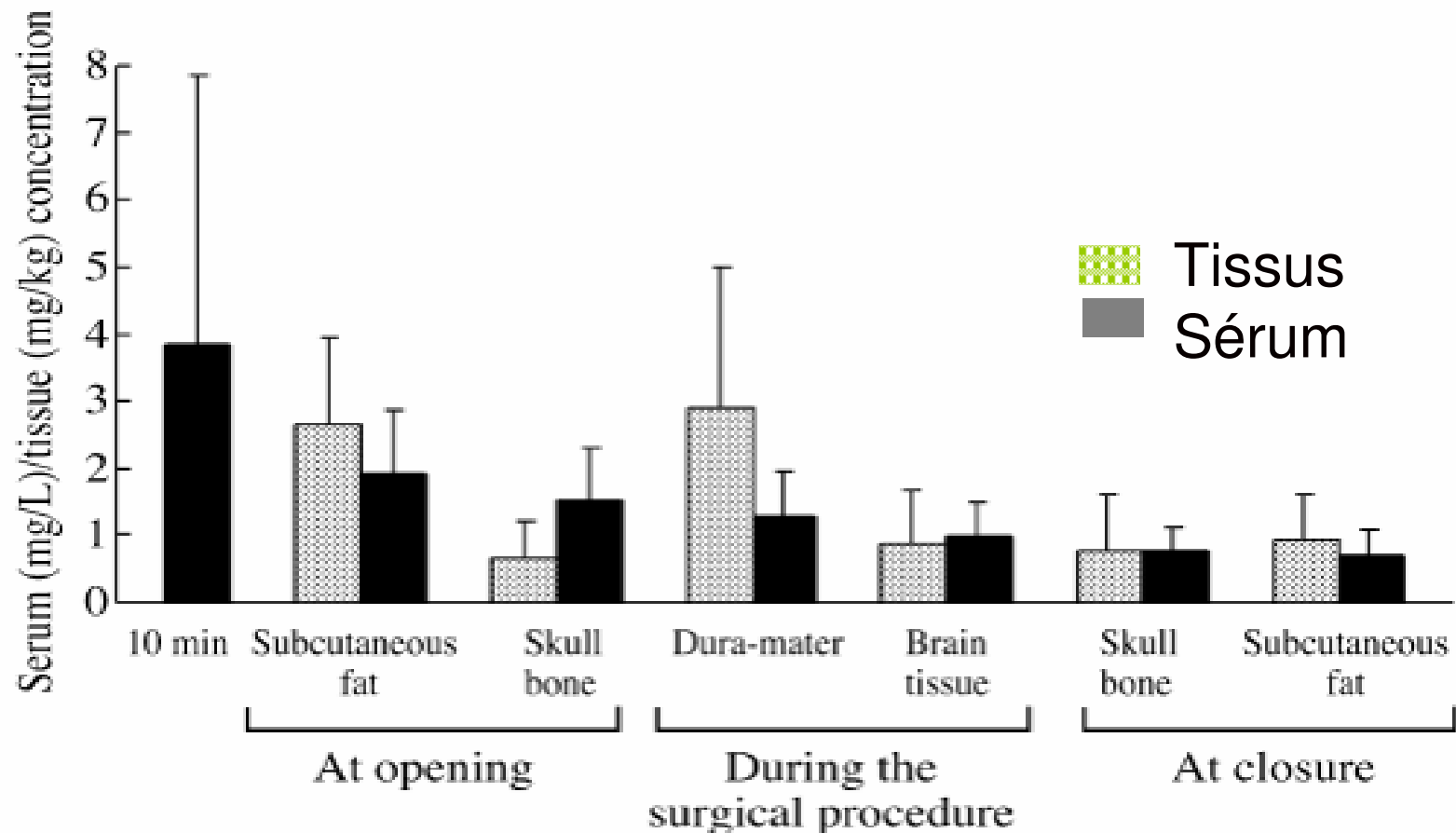
## Moxifloxacin Penetration in Bronchial Secretions of Mechanically Ventilated Patients with Pneumonia

Marc Leone,<sup>1\*</sup> Jacques Albanèse,<sup>1</sup> Emmanuelle Sampol-Manos,<sup>2</sup> Nicolas Simon,<sup>2</sup>  
Bruno Lacarelle,<sup>2</sup> Bernard Bruguerolle,<sup>2</sup> and Claude Martin<sup>1</sup>



## Brain tissue penetration of ciprofloxacin following a single intravenous dose

Marc Leone<sup>1\*</sup>, Emmanuelle Sampol-Manos<sup>2</sup>, Dominique Santelli<sup>1</sup>, Stéphanie Grabowski<sup>2</sup>, Bernard Alliez<sup>3</sup>, Alain Durand<sup>2</sup>, Bruno Lacarelle<sup>2</sup> and Claude Martin<sup>1</sup>



# Pharmacocinétique/dynamique

✓ **Elimination : mécanismes rénaux et extra-rénaux**

✓ ***Ofloxacin, levofloxacin***

- 60 % forme inchangée dans urine

- Ajustement si clairance créatinine < 50 ml/min

✓ ***Moxifloxacin***

- Pas d'ajustement chez l'insuffisant rénal

- 2 métabolites inactifs (20 % excrétée dans urine)

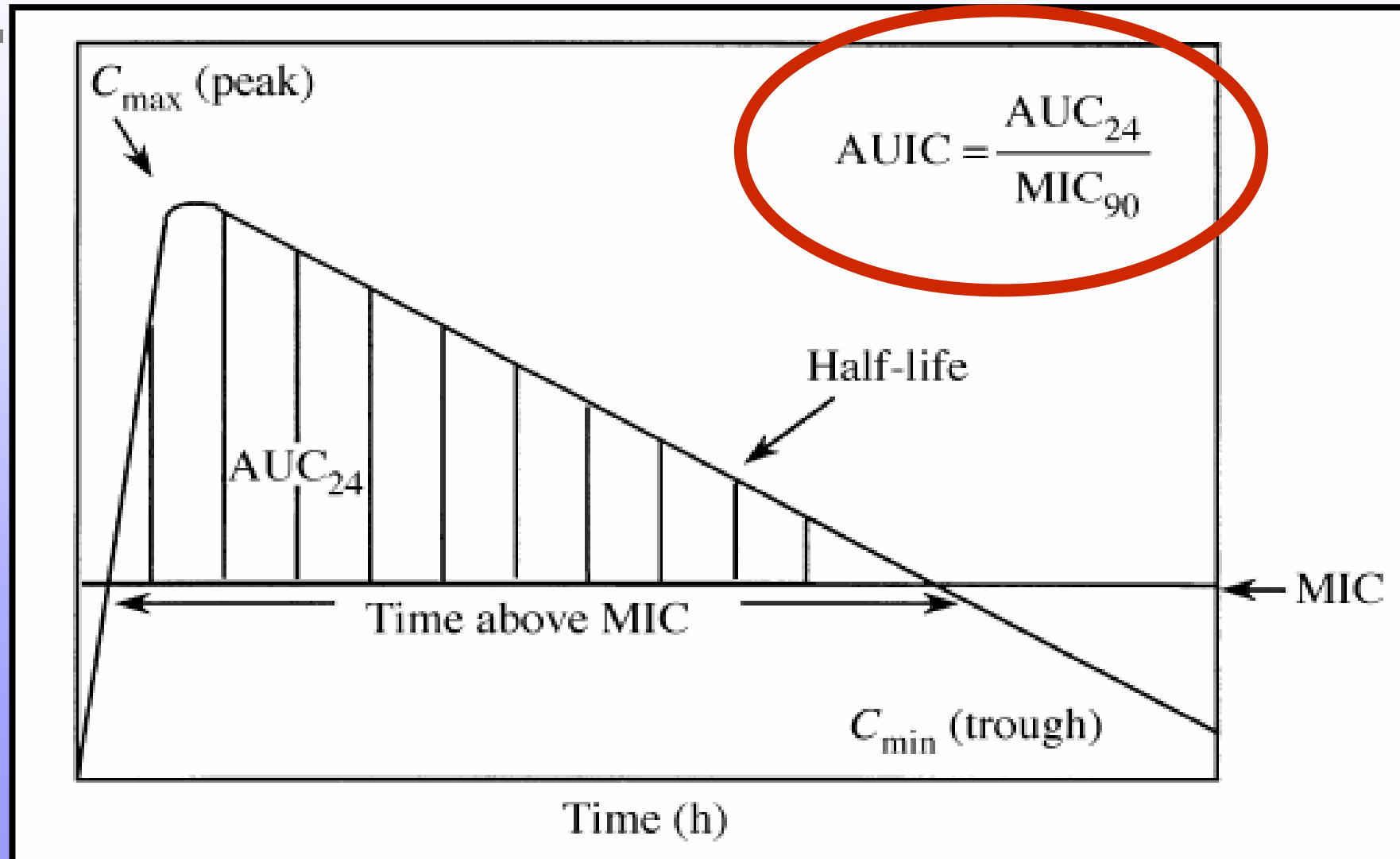
✓ ***Trovafloxacin*** : métabolisme hépatique intense

**Prophylaxis with  
Ciprofloxacin for Open  
Prostatectomy: Comparison  
of Tissue Penetration with  
Two Oral Doses**

E. SAMPOL-MANOS<sup>1</sup> - M. LEONE<sup>2</sup>  
D. KAROUJA<sup>1</sup> - V. SAVELLI<sup>2</sup> - E. RAGNI<sup>3</sup>  
D. ROSSI<sup>3</sup> - A. DURAND<sup>1</sup> - B. LACARELLE<sup>1</sup>  
C. MARTIN<sup>2</sup>

	1000 mg (n=7)		750 mg (n=7)	
	Plasma (mg/l)	Tissue (µg/g)	Plasma (mg/l)	Tissue (µg/g)
Abdominal fat (opening)	2.33 ± 1.43	0.44 ± 0.29	2.56 ± 1.22	0.5 ± 0.32
Bladder wall (opening)	2.43 ± 1.52	40.6 ± 19.7	2.60 ± 1.23	53.7 ± 40
Prostate	2.47 ± 1.34	3.26 ± 1.74	2.61 ± 1.25	4.16 ± 2.35
Bladder wall (closure)	2.23 ± 1.33	13.1 ± 7.06	2.40 ± 1.17	17.7 ± 12.9
Abdominal fat (closure)	2.46 ± 1.32	0.69 ± 0.41	2.47 ± 1.10	0.83 ± 0.63

# Pharmacocinétique/dynamique



# Pharmacocinétique/dynamique

---

**AUC:CMI : fluoroquinolones**

*éradication bactérienne*

**< 125**

**32 jours**

**> 250**

**1,9 jours**

**125-250**

**6,6 jours**

---

Forrest et al., Antimicrob Agents Chemother 1993

# Pharmacocinétique/dynamique

---

## AUC:CMI : fluoroquinolones

✓ corrélée à l'émergence de résistance

< 100

82 %

> 100

9 %

---

**Effets secondaires**  

---

**Contre-indications**

# Fluoroquinolones(1) : des effets indésirables de classe

(cipro, levoflo, moxiflo)

## relation structure/toxicité

- nausées, goût métallique (10%)
- diarrhées à *C. difficile* (surtout lors d'associations) *Mackuster et al, Emerg Infect Dis, 2003*  
*Gaynes et al, Clin Infect Dis, 2004*
- SNC (R GABA): vertiges, céphalées, somnolence (1 -2%)  
convulsions (en cas d'épilepsie, trauma, anoxie, IM théo)  
neuropathies périphériques persistantes (*Cohen, 2001*)
- peau (UVA): phototoxicité
- tendons (Mg): tendinopathies (0,3%), rupture  
(facteurs de risque : âge > 60 + corticoïdes oraux)
- pancréas (canaux K-ATP): hypo et hyperglycémie (1%)  
(facteurs de risque : diabète type2, âge, IR, trt hypoglycémiants)
- cœur : torsades de pointe

# Effets secondaires

---

## *Généralités*

- **Relation structure - effets secondaires**

  - Troubles gastro-intestinaux

  - Cristallurie

  - Troubles du SNC

  - Phototoxicité

- **Indépendance par rapport à la structure**

  - Arthropathies

---

# Effets secondaires

## Pas d'arrêt du traitement

✓ diarrhée	6,2 %
✓ anomalie biologique hépatique	5,1 %
✓ nausée	3,1 %
✓ vomissement	1,6 %
✓ maux de tête	1,1 %
✓ vertiges	0,9 %

# Effets adverses

## - Phototoxicité (%)

<b>Clinafloxacine</b>	<b>3.9</b>
<b>Sparfloxacine</b>	<b>2.2</b>
<b>Moxifloxacine</b>	<b>0.045</b>
<b>Trovafloxacine</b>	<b>0.03</b>
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>0.03</b>
<b>Levofloxacine</b>	<b>N.D.</b>

# Effets secondaires

## Arrêt du traitement

✓ prolongation QT  
< 0,1 % →

### \* Allongement QT

Sparfloxacinine : dose dépendant

Trovafloxacinine : non rapporté

Moxifloxacinine : non significative/comparateur

✓ Tendinite →

\* Fréquence varie de 1 à 14 % selon les séries

\* Durée probable du traitement va de 7 jours à 2 mois

\* Possibilités de ruptures spontanées du tendon d'Achille

\* Molécule la plus incriminée : pefloxacinine.

# Effets adverses

## Arrêt du traitement

- ✓ dysrégulation glycémique
- ✓ atteinte rénale (néphrite interstitielle, IRA)
- ✓ convulsions

**\*1 à 2%**

**\*action directe par blocage du gaba R**

**\*action indirecte par interaction**

**médicamenteuse: théophylline, AINS**

# Contre-indications

---

- ✓ Hypersensibilité aux quinolones
  - ✓ Enfants de moins de 15 ans
  - ✓ Femme enceinte, allaitement
  - ✓ Déficit G6PD
-

# ANTIBIOTIQUES

## MECANISMES D'ACTION

- 1) Inhibent la synthèse de la membrane cellulaire (synthèse des peptidoglycans) :  **$\beta$ -lactamines**
- 2) Inhibent la réplication de l'ADN : **quinolones**
- 3) Inhibent la synthèse des protéines:  
**aminoglycosides tétracyclines,  
macrolides, chloramphénicol**

# RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES

## Mécanismes

- **Diminution de la concentration intracellulaire (tétracyclines)**
  1. diminution de la perméabilité membranaire
  2. excrétion active
- **Modification de l'agent :  $\beta$ -lactamases ( $\beta$ -lactamines)**
- **Modifications de la cible : par mutations (quinolones)**

# Antibiotiques analyse

- **bêta-lactamines**

- glycopeptides
- aminoglycosides
- macrolides
- tetracyclines
- fluoroquinolones
- sulfamides
- antituberculeux

pénicillines  
céphalosporines

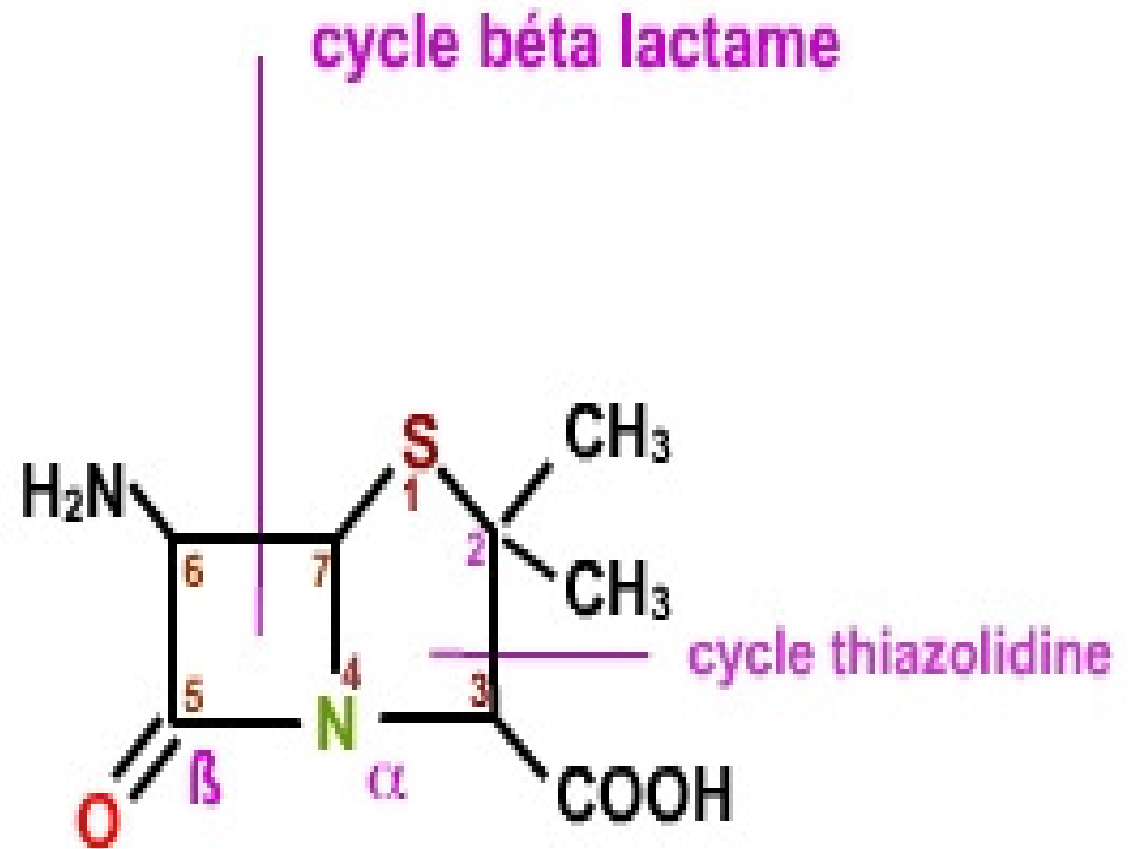
péni G (et V)  
péni(s) M  
péni(s) A  
carboxyPéni(s)

génération 1  
génération 2  
génération 3  
génération 4

# Antibiotiques *bêtalactamines*

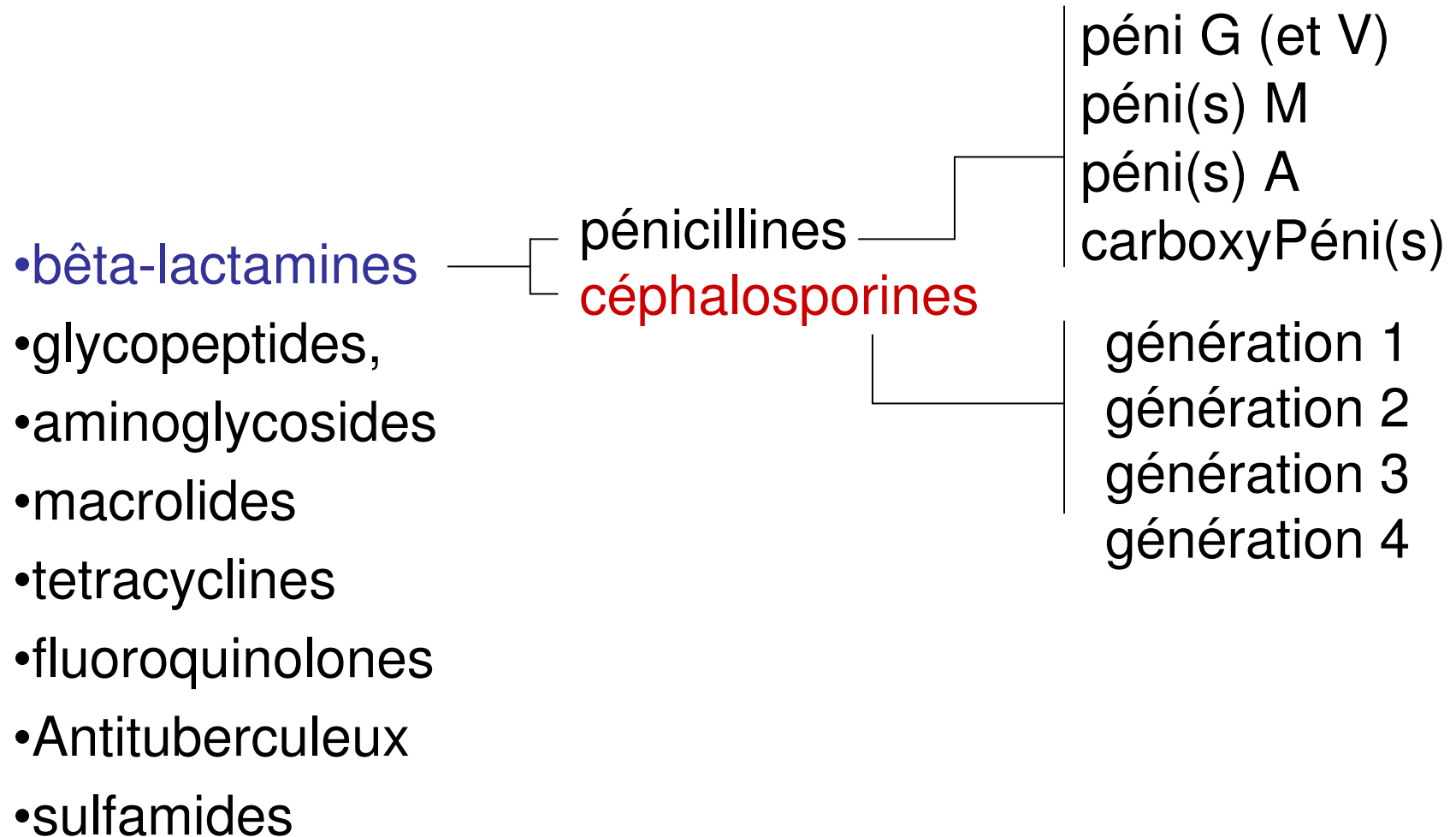


fonction lactame



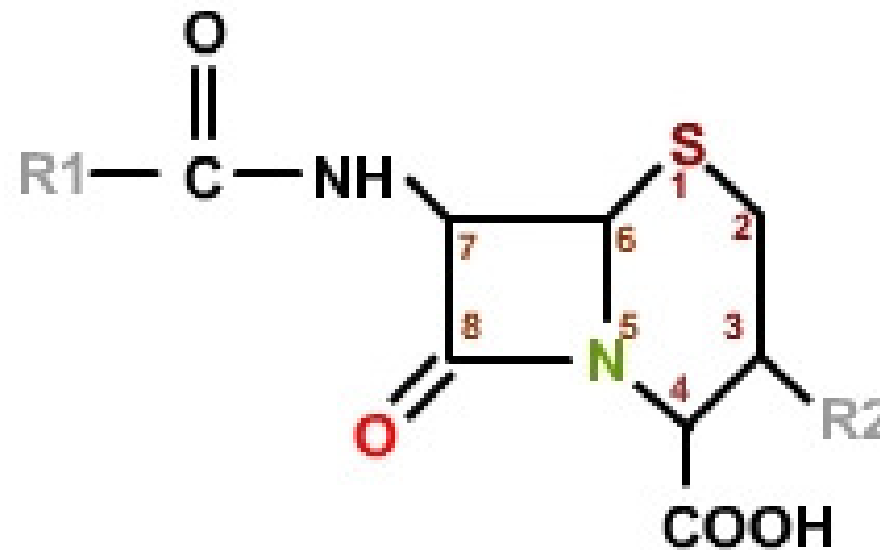
acide 6 amino-pénicillinique

# Antibiotiques analyse



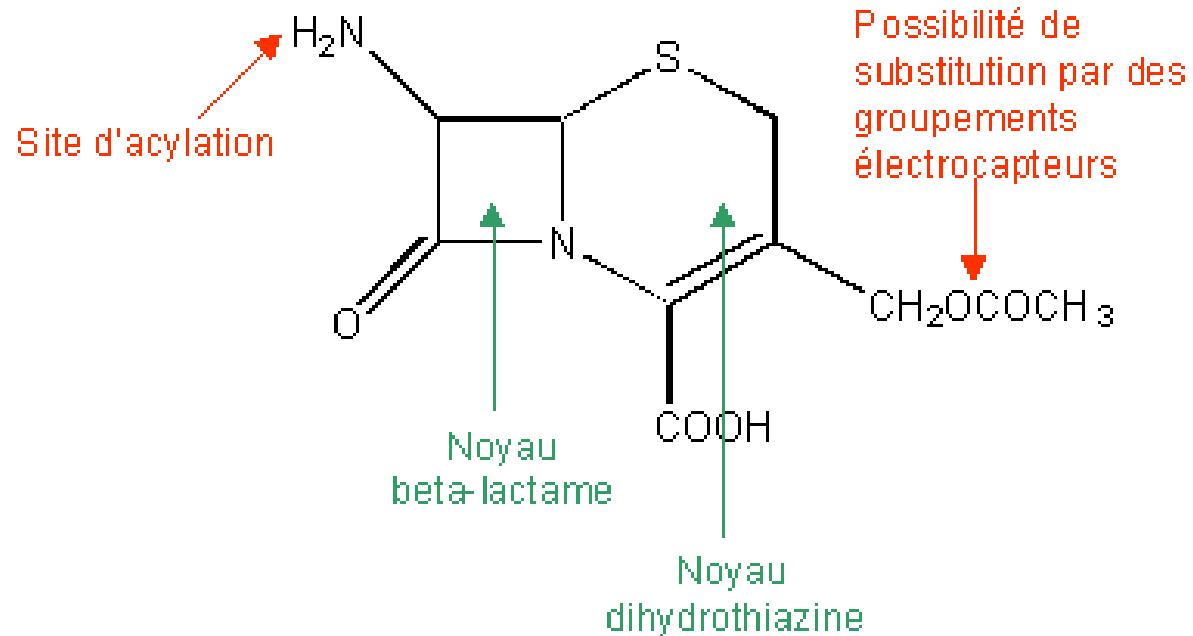
# Antibiotiques *céphalosporines*

Un noyau commun,



noyau céphalosporine

Acide 7-aminocéphalosporanique



# Céphalosporines

## **1. première génération:**

- céfalexine,
- large spectre: Gram+ > Gram –
- inf. urinaires, prophylaxie chirurgie, peau, tissus mous

## **2. deuxième génération:**

- céfamandole (Mandokef), céfuroxime, céfaclor (Céclor), céfoxitine
- plus actif contre Gram- que 1ère génération
- administration orale possible.

## **3. troisième génération**

- céfotaxime (Claforam), ceftriaxone (Rocéphine), ceftazidime,
- large spectre contre Gram - et Gram +
- sensibles aux  $\beta$ -lactamases
- ceftriaxone : élimination biliaire
- adm. iv , passe barrière hémato-encéphalique, infections graves

## **4. quatrième génération**

- céfépime (Maxipime)
- spectre comparable à 3ème génération
- résistant à quelques  $\beta$ -lactamases (Entérobacter)
- ttt empirique, infections nosocomiales

# Antibiotiques *céphalosporines*

**Génération 1:** *céfalotine*, *céfalexine*, active sur les souches Gram +, de façon limitée les Gram -

**Génération 2:** *céfamandole*, *céfoxitine*, *céfuroxime*, activité accrue sur les germes Gram - certains dérivés actifs sur *Bacterioides fragilis*

**Génération 3:** *céfotaxime*, *céftriaxone*, *céftazidime*, *céfopérazone*,...activité moindre sur les Gram + mais meilleure activité sur les entérobactéries, y compris souches productrices de bêta-lactamases. Céftazidime et céfopérazone sont actives sur *Pseudomonas aeruginosa* mais moins actives sur les cocci Gram +

**Génération 4:** *céfépime*, stabilité sur plasmides et bêta-lactamases. Intérêt: infections à bacilles Gram - résistantes aux autres céphalosporines.

# Pharmacocinétique (I)

## Absorption

Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais sont pour la plupart mal résorbées dans le tube digestif. Elles sont dès lors administrées par voie parentérale (à l'exception du cefadroxyl, de la cefalexine, de la cefatrizine et du cefaclor). Certaines céphalosporines sont disponibles sous la forme d'une prodrogue estérifiée, libérant l'antibiotique dans la circulation après clivage enzymatique (cefuroxime axetil).

## Distribution

Comme les pénicillines, les céphalosporines diffusent mais ne se concentrent pas dans les tissus. Elles passent toutefois mieux la barrière hémato-encéphalique, même si celle-ci n'est pas enflammée.

# Pharmacocinétique (II)

## Elimination

Rapide ( $t_{1/2}$  de 1 à 2 heures), à l'exception notable de la ceftriaxone qui possède une demi-vie nettement plus longue (6-8 heures) permettant des prises plus espacées (cette propriété est due à une forte liaison aux protéines et à une mauvaise reconnaissance par le transporteur des acides organiques au niveau des tubules rénaux).

L'élimination des céphalosporines s'opère par voie rénale, et par métabolisation hépatique dans certains cas (céfalotine, ceftriaxone, céfopérazone, céfotaxime).

# Pharmacocinétique (III)

## ➤ Administration

céphalosporines injectables

céphalosporines orales (esters, prodrogues)

concentrations sériques et tissulaires << aux formes injectables, ce qui limite leur intérêt

- résorption digestive saturable
- tolérance digestive dose-dépendante
- prix de revient trop élevé

# PHARMACOCINETIQUE

## ➤ Diffusion

orales : demi-vie courte (0,5 - 3 h)

injectables : plus longue pour certaines

orales : liaison aux protéines faibles (< 50 %)

injectables : très variable

**Diffusion tissulaire relativement faible mais CMI très basses  
seules les 3èmes générations sont indiquées dans le traitement  
des méningites**

## ➤ Elimination

essentiellement rénale (filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire) sauf céfopérazone, céfixime (biliaire).

peu métabolisées

### Paramètres pharmacocinétiques des principales céphalosporines

Céphalosporine	Voie d'administration	Liaison aux protéines (%)	Métabolisation hépatique	Demi-vie (h)
<b>Première génération</b>				
Cefadroxyl (Duracef, Moxacef)	po	20	non	1.5
Cefalexine (Ceporex, Keforal)	po	20	non	1
Cefatrizine (Cefaperos)	po	60	non	1.4
Cefazoline (Cefacidal, Kefzol)	iv, im	80	non	1.9
Cefradine (Velosef)	iv, im	15	non	1
<b>Deuxième génération</b>				
Cefaclor (Ceclor)	po	25	non	1
Cefamandole (Mandol)	iv, im	75	non	0.5
Cefoxitine (Mexofin)	iv, im	70	non	0.7
Cefuroxime (Zinacef)	iv, im	50	non	1
Cefuroxime axetil (Zinnat)	po	50	non	1.2
Cefonicide (Monocid)	iv, im	>90	non	4.5
Ceforadine (Precef)	iv, im	80	non	2.6
<b>Troisième génération</b>				
Cefotaxime (Claforan)	iv, im	50	oui	1
Ceftazidime (Glazidim, Kefadim)	iv, im	20	non	1.8
Ceftriaxone (Rocephin)	iv, im	90	oui	6-8
Cefotetan (Apacef)	iv, im	90	non	3.3
<b>Quatrième génération</b>				
Cefepime (Maxipime)	iv, im	20	non	2
Cefpirome (Cefrom)	iv, im	10	non	2

### Interactions médicamenteuses avec les BETA-LACTAMES: CEPHALOSPORINES

Médicament co-administré	Conséquence(s)	Importance	Attitude clinique / Remarques
Alcool	Réaction antabuse ("disulfiram-like")	- Documentation + - Importance +	- Décrit avec cefamandole, cefoperazone, cefmenoxime, cefotetan, latamoxef - Inprédicible; prévenir les patients
Aminoglycosides	Potentialisation des effets néphrotoxiques	<i>Genta/cefalotine:</i> - Documentation +++ - Sévérité ++ <i>Tobra/cefalotine</i> - Documentation +	- Doses minimales et suivi strict de la fonction rénale - Éviter l'usage concomitant chez des patients à risque - Préférer une alternative moins toxique
Anticoagulants	↑ effet anticoagulant	- Documentation +/- - Importance +/-	- Seulement avec cefamandole, cefazoline, et céphalos ayant une chaîne méthyltetrazole: - Rare et non prédictible; attention pts à risque
Furosémide	↑ risque de néphrotoxicité	- Documentation +/- - Importance +/-	- Décrit avec cefaloridine et cefalotine; prudence si usage simultané
Probenecide	↑ Cp céphalosporine + ↑ risque néphrotoxicité avec cefaloridine et cefalotine	- Documentation +++ - Importance ++	- Utilisé pour atteindre des Cp + ↑ dans Tx gonorrhée (aussi pour des raisons économiques avec le cefuroxime)

# EFFETS INDESIRABLES

- Manifestations allergiques

  - réactions cutanées, hyperéosinophilie  
croisées avec les pénicillines 10 % des cas

- Manifestations hématologiques

  - leucopénies, thrombopénies

- Liés à la présence du groupement méthylthiotétrazole

  - hypoprothrombinémie  
effet antabuse

## Antibiotiques

## Bactéricidie

## Paramètre PK/PD

Aminoglycosides  
Métronidazole  
Fluoroquinolones  
Télithromycine

Conc. Dépend.

$C_{max}/CMI$  (QI)

Fluoroquinolones  
Azythromycine  
Télithromycine  
Tétracyclines  
Glycopeptides

Conc. Dépend.  
+ temps dépend.  
ou EPA

$AUC_{24h}/CMI$

Béta lactam.  
Carbapénèmes  
Linézolides  
Erythro, Clinda  
Clarythro

Temps Dépend.

$T > CMI$