

Les ATB sont une des grandes réussites du XX^e siècle pour le traitement des maladies mais son usage abusif et son mésusage a entraîné l'apparition de nombreuses résistances bactériennes et d'infections nosocomiales.

I. CARACTÉRISTIQUES DES ATB

A. 2 types d'ATB

Les ATB sont donnés à l'hôte pour détruire un agent qui infecte l'hôte. Mais ces molécules gardent une activité toxique à l'origine d'effets indésirables sur l'hôte.

Les ATB sont des substances naturelles ou synthétiques, bactériostatiques ou bactéricides à dose faible. Leurs cibles moléculaires sont spécifiquement bactériennes → toxicité sélective pour les procaryotes.

- Bactériostatiques : qui s'opposent à la multiplication bactérienne
- Bactéricides : qui tuent les bactéries à faible dose. En augmentant la dose on les rend bactériostatiques bactéricides.
- Les bactéricides sont plus puissants que les bactériostatiques.

B. Echecs du traitement

- Echecs pharmacologiques (constitution, administration)
- Sous dosage
- Ignorance de la pharmacodynamie
- Résistances acquises

II. LE TRAITEMENT

A. Choix des ATB

2 possibilités :

- Antibiogramme au labo : on connaît la bactérie, on la traite
- On n'arrive pas à identifier la bactérie : on fait un traitement probabiliste, ttt à l'aveugle

B. Mode d'administration

Il est basé sur la pharmacodynamie. Les ATB bactéricides ont 2 modalités de bactéricide :

- Activité bactéricide Concentration Dépendante (ATB CD) : Plus on augmente la dose, plus la concentration est élevée et plus on diminue rapidement l'inoculum bactérien.
- Activité bactéricide Temps Dépendante (ATB TB) : le temps de contact détermine l'efficacité même si la concentration seuil doit être respectée. Le temps nécessaire pour une même activité est plus important que pour les ATB CD.

Les familles ;

- ATB CD : Amisoglycosides et Fluoroquinolones
- ATB TD : Béta lactamines et glycopeptides
- Les Macrolides : les 2 types

Les différents modes d'administration :

- Traitement unique à dose journalière
- Traitement à plusieurs doses (demi-vie courte)
- La seule bêta lactamine qui se donne 1 fois / jour : Ceftriaxone

La CMI (concentration minimale inhibitrice) : concentration à partir de laquelle la multiplication bactérienne s'arrête. Le Temps de contact au dessus de 40% de la CMI doit être long. Dans l'idéal on devrait avoir des ATB à 100% de la CMI. L'AUC : ASC/CMI rapport entre concentration maximale et concentration minimale inhibitrice. Elle varie d'une famille d'ATB à une autre.

QI : Concentration/CMI = concentration d'ATB disponible et donc efficace.

C. Durée du traitement

On doit arriver au meilleur rapport efficacité / tolérance.

Plus le traitement est court, moins on peut voir de résistance et moins c'est cher. Maintenant pour les infections urinaires, on a des traitements une dose une prise.

III. LES CLASSES D'ATB

A. Structure chimique

B. Mécanisme d'action

- ATB inhibiteur de la synthèse de la paroi bactérienne (béta lactamine, glycopeptide)
- ATB inhibiteurs de la réplication d'ADN, de manière directe (quinolones, rifampicines)
- ATB inhibiteurs de la synthèse des protéines bactériennes :
 - réversible (macrolides, tracycline)
 - irréversible (aminosides)
- Antimétabolites (sulfamides)
- Action sur la membrane en inhibant sa synthèse (polymyxines)

C. Mécanismes de résistance des bactéries

- Diminution de la concentration intracellulaire d'ATB = défaut de pénétration
 - ➔ Excrétion active ou baisse de la perméabilité membranaire
- Modification de l'ATB = défaut de configuration spatiale et donc il n'y a pas de quantité suffisante efficace d'ATB.
- Modification de l'ATB = inactivation ou augmentation de l'excrétion de l'ATB, l'ATB est clivé par une enzyme qui l'inactive (béta-lactamases)
- Modification de la cible (Pas de fixation d'ATB)
 - ➔ Sélection locale (mutation)
 - ➔ Transfert de matériel génétique (acquiert la résistance d'une autre bactérie)
- Présence de protéines d'efflux = PGB empêche l'ATB de pénétrer dans la cellule. Elles sont soit présentes en petites quantités (à l'état basal dans les bactéries et augmentant face à l'agression par ATB) soit présentes en grande quantité.

Lutte contre les résistances :

On essaye d'optimiser l'utilisation des ATB au niveau de la posologie, de l'individu (immunodéprimés immunocompétents) afin de trouver des modalités d'administration plus efficaces. On se base sur les propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des ATB, et de leur action bactéricide ou bactériostatique.

IV. LES SOUS FAMILLES

A. Les béta lactamines agissent sur la synthèse de la paroi

Elles agissent en inhibant la synthèse de la paroi (mais toutes les bactéries n'ont pas de paroi).

Ce sont des analogues structuraux de substrats d'enzymes synthétisant le peptidoglycane qui est le constituant majeur de la paroi bactérienne (transpeptidase, carboxypeptidase).

Ces enzymes sont des PLP « protéines liants les pénicillines » et localisées dans l'espace périplasmique.

Elles se lient à la Pénicilline Binding Protéine :

- Bactérie GRAM + : paroi, le passage est complexe
- Bactérie GRAM - : il y a des pores, le passage est facile

On trouve parmi les béta-lactamines :

- Pénicilline
- Céphalosporine
- Glycopeptides (bloquent la transpeptidase en se fixant sur le dipeptide D-Ala-D-Ala)
- Fosfomycine (inhibe la pyruvyl-transférase responsable de la 1ère étape de la synthèse du peptidoglycane).

Elles présentent une structure bicyclique avec un acide 6-aminopénicillique qui est le vecteur de l'activité antibactérienne. La divergence entre pénicilline et céphalosporine se fait au niveau de la ramification R mais conserve la fonction lactame.

Les enzymes capables de les inactiver rompent la liaison C-N la rendant inefficace.

1) Mécanismes d'inhibition du peptidoglycane

La synthèse du peptidoglycane requiert 30 enzymes différentes et comporte 3 étapes pour sa synthèse :

- Intracytoplasmique : constitution d'UDP-acétylmuramyl-pentapeptide terminé d'un dipeptide : le D-alanyl-D-alanine, nécessitant une phosphoenolpyruvate, une racémase et une synthétase.
- Membranaire : Formation d'un polymère : acétylglucosamine et UDP-acétyl-muramyl-dipeptide. Ce polymère sort du cytoplasme à travers la membrane plasmique.
- Extra cytoplasmique : Polymérisation par transpeptidase -> constitution de la paroi par fixation sur la partie externe de la membrane cytoplasmique et par transglycosylation.

Les béta lactamines agissent par fixation **irréversibles sur les PLP** en prenant la place d'une D-Alanine, mais il faut

que les bactéries soient en **multiplication** avec présence **d'autolysines** (favorisant la destruction rapide de la bactérie). Elles sont peu toxiques (allergies).

Pharmacocinétiques :

- Non inhibé par la présence d'un abcès (faible pH, PN).
- Faible pénétration dans le LCR sauf si inflammation (perméabilité de la BHE augmente)
- Pas de CI pour la grossesse
- Adapter la posologie pour les IR car
- Elimination rénale
- Elimination retardée par le probénécide et synergie avec les AMG

Effets secondaires :

- Réactions allergiques +++ (rash, fièvre, angioedème, choc anaphylactique, décès)
- Troubles gastro-intestinaux
- Troubles du SCN (injection intra-thécales CI risque d'encéphalopathie)
- Néphrite interstitielle et toxicité rénale aggravée par les AMG.

2) Les pénicillines

Elles inhibent toutes la transpeptidase par leur cycle bêta-lactame et se lient de manière covalente au site actif de l'enzyme, l'inhibant de manière irréversible.

Pénicilline G : <ul style="list-style-type: none"> * GRAM + (spectre étroit) * nombreuses souches résist * non absorbable per os (détruit par suc gastrique) * IV * Inactive le S. Aureus * Demi-vie courte (30min) * Diffusion très modeste * Diffusion LCR très faible * Elimination rénale 	Pénicilline M : <ul style="list-style-type: none"> * Voie Orale (stable en milieu acide) * Résiste bêta-lactaminase * Contre staph résistant * biodisponibilité moyenne * faible dans LCR, œil * moyenne dans l'os et articul° * demi-vie courte * Elimination urinaire 	Pénicilline V : <ul style="list-style-type: none"> * Même que G * Voie Orale * Demi-vie courte (1h) * Elimination rénale * Faible diffusion
Pénicilline retard : <ul style="list-style-type: none"> * Procaïne pénicilline * Benzathine pénicilline * Active après 21 jours de l'IM 	Pénicilline A : <ul style="list-style-type: none"> * Voie orale * lipide-insoluble * LCR ++ * Bonne diffusion * sauf SNC, prostate * demi-vie courte * élimination rénale * Meilleure Tolérance * Spectre + large <u>GRAM – et +</u> * Amoxicilline, Ampicilline * hydroxylation de l'amoxicilline augmente l'absorption digestive <p>Il faut utiliser des inhibiteurs des bêta-lactaminases.</p>	Pénicilline anti pyocyanique : <ul style="list-style-type: none"> * Carboxypenicilline et uréidopénicillines (addition d'un groupe carboxyl ou sulfonique) * perte de l'affinité pour les PLP gram+ * IV * Gram – et bactéries résistantes pseudomonases

Pénicillines résistant à la pénicillinase :

Oxacilline (Bristopen, Orbénine) et cloxacilline développées pour bloquer l'action de la pénicillinase de S.Aureus qui inactive les pénicillines naturelles.

Nafcilline et méticilline affinité réduite pour les PLP.

Elles résistent toutes à la bêta-lactamase des staphylocoques possédant cette pénicillinase.

Activité sur les GRAM +, modification de leur chaîne latérale R qui provoque un encombrement stérique protégeant la liaison C-N.

Les inhibiteurs de la bêta-lactaminase :

- Ce ne sont pas des ATB, mais ils sont associés aux ATB
- Ils combattent l'action des bêta-lactamases et maintiennent l'ATB actif sur les souches productrices.
- L'acide clavulanique (Augmentin ®) associé à l'Amoxicilline
- Sulbactam associé Ampicilline (Unacim ®) : Effet inhibiteur irréversible, augmente la diffusion de l'ampicilline, activité antibiotique intrinsèque non utilisée sur quelques germes. Administration parentérale en IV, élimination rénale. Existe sous forme d'ester ampicilline-sulbactam hydrolyser dans l'organisme.
- Tazobactam : proche ac clavulanique associé à la pipéracilline (Tazocilline ®)

Les effets secondaires :

- Toxicité directe faible, irritation locale, thrombophlébites, nausées, vomissements, diarrhées et convulsions
- hypersensibilité : érythème, anaphylaxie, vasculite, éosinophilie, anémie hémolytique, arthralgie, rares néphrites interstitielles.

Pharmacodynamie :

Activité bactéricide des pénicillines, temps-dépendant.

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

Pratiquement pas d'effet post-ATB

Effet inoculum, pour être actives les pénicillines doivent atteindre en permanence des concentrations tissulaires de 5 à 10 CMI.

Donc réadministration fréquente ou perfusion continue en privilégiant les pénicillines à demi-vie plus longues.

3) Les céphalosporines

- 1ère génération : large spectre gram + et quelques Gram -, voie orale (Céfalotine)
- 2ème génération : Bacille GRAM - (Céfuroxime)
- 3ème génération : Large spectre, activité très importante surtout sur entérobactéries, CMI faible, affections sévères... Administration IV (Céfotaxime)
- 4ème génération = pareil 3ème, infection à Gram- résistantes aux autres céphalosporines (Céfépime)

Absorption :

Stable en milieu acide mais sont mal résorbées au niveau digestives. Donc administration parentérale ou prodrogue (ester) permettant une biodisponibilité correcte après clivage enzymatique (hydrolyse).

Distribution :

Elles diffusent mais ne concentrent pas dans les tissus, distribution moyenne semblable aux pénicillines. Elles passent mieux la barrière hémato-encéphalique même sans inflammation.

Administration :

Injectables pour la plupart

Orales sous formes d'esters, et de prodrogues (2è génération) mais les concentrations sériques et tissulaires sont inférieures aux formes injectables ce qui limite leur intérêt.

Résorption digestive saturable, tolérance dose-dépendante et prix élevé.

Diffusion :

Demi-vie courtes des formes orales, un peu plus longue pour les injectables. Les formes orales lient peu les protéines (<50%) alors que les formes injectables présentent de grandes variations de liaisons.

Les céphalosporines de 3è génération sont indiquées dans les méningites

Élimination :

Rapide (<2h) sauf pour la Ceftriaxone qui possède une demi-vie longue (8h) permettant des prises espacées (due à une forte liaison aux protéines et une faible reconnaissance des transporteurs des tubules rénaux).

Essentiellement rénale (filtration tubulaire) et par métabolisation hépatique dans de rares cas, seule Ceftriaxone est éliminée par voie biliaire avec Céfotoline, Céfopérazone, Céfotaxime/

Effets indésirables :

Allergiques avec réactions cutanées, hyperéosinophile croisées avec les pénicillines.

Hématologiques avec leucopénies, thrombopénies

Liés à la présence de méthylthiotétrazole entraînant une hypoprothrombinémie et un effet antabuse (anticoagulant).

Il s'agit surtout de très nombreuses interactions médicamenteuses.

4) Carbapénèmes et monobactam

Les Carbapénèmes ont un spectre très large avec une grande résistance aux bêtalactamases et pas de résistance croisée avec les autres bêtalactamines.

Sa pénétration est plus importante et plus rapide par des porines particulières et ciblent principalement PLP2.

Activité peu affectée par l'inoculum, concentration-dépendante.

Activité persistante même si la bactérie n'est pas en phase de multiplication.

Métabolisme rénale avec un effet pos-antibiotique sur les Gram -.

- Imipenem ®

Associé à un inhibiteur de son catabolisme rénale (la cilastatine) déhydropeptidase I qui l'inactive

- Ertapénem ®

Non inactivé par déhydropeptidase, et même propriétés

- Méropénem

Non commercialisée en France, disponible dans d'autres pays, non inactivé par déhydrpeptidase rénale humaine.

Monobactam Aztéréonam (Azactam ®)

béta-lactamine monocyclique actifs seulement sur les bactéries Gram -.

Affinité plus importante pour PLP3

Administration IV ou IM, diffusion satisfaisante, Elimination rénale, demi-vie courte (1-2h)

Effets indésirables : peu immunogène, pas d'allergies croisées avec les autres béta-lactamines

Précautions d'emplois :

- Hypersensibilité aux bétalactamines
- IR avec adaptation de la posologie
- Surveillance biologique chez l'IR

Resistance et mécanismes :

- Diminution de la perméabilité membranaire
- Augmentation de l'efflux du médicament (Gram -)
- Détruits par pénicillinases, batalactamases (gram +) voire acide clavulanique
- Différences structurelles et d'affinité avec les PLP modifient leur activité

B. Les glycopeptides inhibant l'asynthèse de la paroi : Vancomycine et Teicoplanine

1) Caractéristiques

Inhibition de transpeptidation et de transglycosylation prévient l'élongation de la chaîne peptidoglycan.

Spectre GRAM + dont les résistants aux pénicillines, et surtout Staphylocoques résistants

- Passent dans le LCR faible pour Vancomycine, insuffisant pour Teicoplanine
- Effets indésirables avec réactions anaphylactoides, néphrotoxiques, ototoxiques
- Elimination Rénale
- IV
- Voie orale pour une action locale dans le TD
- Volume de diffusion meilleur que pour les betalactamines
- Teicoplanine a une demi-vie plus longue et nécessite une dose de charge
- Actifs sur les staph résistants aux autres

La Vancomycine se fixe par liaisons hydrogènes sur la terminaison D-Ala-D-Ala, inhibant la transpeptidation, altère donc la synthèse de la paroi bactérienne et augmente la perméabilité de la membrane cytoplasmique. Elle inhibe aussi la synthèse du RNA.

Les enterocoques sont résistants à la vancomycine par substitution du D-Ala par D-Lactique.

2) Pharmacocinétique

Elle repose sur une dose de charge qui est le double de celle administrée en traitement IV pour augmenter la demi-vie, il faut attendre 200h heures pour que le médicament soit efficace sans dose de charge, sauf qu'elle a une demi-vie de 40h max.

Optimisation par augmentation de la CMI (SARM), la diffusion tissulaire est inférieure à 100% et AIUC > 350 donc on augmente l'exposition par une perfusion continue de Vancomycine ou des fortes doses (sauf IR)

3) Les effets indésirables

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

Teicoplanine :

- usage hospitalier
- orale (colites et préparations digestives)
- parentérale (germes sensibles)

Vancomycine :

- usage hospitalier
- parentérale
- germe sensibles méthicilline résistants surtout

Pratique d'un suivi des concentrations plasmatiques.

C) Aminoglycosides et macrolides agissant sur la synthèse protéique

Ils interfèrent avec la liaison du formylméthionyl(tRNA avec le ribosome et bloc l'initiation de la synthèse protéique et provoquent l'introduction de mutations dans les chaînes polypeptidiques.

2 catégories :

- Les ATB agissant sur la SU 30S = Aminoglycosides et tétracyclines qui ont des activités ATB
- Les ATB agissant sur la SU 50S = Macrolides qui ont des propriétés ATB

On trouve aussi les Phénicolés (chloramphénicol a une activité ATB), les Synergistines, la Rifampicine, l'Acide fusidique (activité ATB).

Les Aminoglycosides

Ils se fixent de manière **irréversible** sur la SU 30S, ce qui empêche le ribosome de bosser : mort.

Les aminoglycosides antibiotiques bactéricides :

Diffusent dans les bactéries à travers les canaux porines jusqu'à l'espace périplasmique. Leur pénétration à travers la membrane cytoplasmique est activée et nécessite un apport d'énergie et la présence d'oxygène. Lorsque l'aminoglycoside est constamment présent il y a inhibition de sa pénétration cytoplasmique d'où son administration discontinue.

Les aminoglycosides perturbent la synthèse protéique bactérienne en se fixant sur le SU30S du ribosome. L'altération de la membrane cytoplasmique bactérienne est due à la perturbation de la synthèse protéique.

La résistance aux aminoglycosides :

Peut provenir d'un défaut de pénétration dans le cytoplasme bactérien

Peut provenir de leur inactivation par biotransformations sous l'influence d'enzymes, phosphorylases, acétylases, synthétisées sous la dépendance de plasmides.

Peut provenir d'une modification de la structure des ribosomes empêchant la fixation de l'ATB.

Malgré leur potentiel toxique, ils ont une action rapide, notamment sur des germes résistants Gram – et staphylocoques, en cas d'endocardites streptococciques ou d'état fébrile chez l'immunodéprimé et la listériose par son activité d'amélioration rapide de l'état du patient.

Propriétés :

- Absence de résorption orale, on l'administre en IM ou IV
- Peu liés aux protéines plasmatiques
- Distribution essentiellement extracellulaire (forte concentration dans le rein, l'endolymphe et la périlymphe de l'oreille interne d'où leur toxicité rénale et auditive).
- Diffusion limitée dans les tissus sauf rein, parenchyme pulmonaire et oreille interne
- Diffusion < 10% dans le LCR
- Traversent le placenta
- Ne sont pas biotransformés, pas de métabolisme hépatique
- Filtration glomérulaire du produit parent avec réabsorption tubulaire qui explique les concentrations parenchymateuses rénales importantes
- Demi-vie plasmatique de 2-3h, mais plus importante que la demi-vie apparente
- Effet post antibiotique de plusieurs heures

Les aminoglycosides ne diffusent pas dans les tissus graisseux, l'adaptation de leur posologie devrait tenir compte du volume de la masse maigre.

Administration en dose unique journalière :

On favorise ainsi l'efficacité bactéricide du médicament qui est concentration-dépendante, donc fortes concentrations. L'effet post-antibiotique permet l'espacement des injections même si les concentrations sont sub-inhibitrices.

L'accumulation rénale et labyrinthique sont saturables car elles se font par transports actifs. En prise fractionnée, l'aminoglycoside passe en permanence car les récepteurs ne sont pas saturés.

Par précaution, ne s'applique pas aux traitements de plus de 7 jours, des septicémies, des infections à staphylocoques entérocoques, pseudomonas, des patients neutropéniques, des patients ayant une clairance de créatinine faible.

Il y a une surveillance par monitoring dans les 48h pour être sûr de l'efficacité sans être toxique, pour contrôler les grandes variabilités interindividuelles des paramètres pharmacocinétiques. Il y a une corrélation entre posologie et efficacité thérapeutique.

- Cmax (pic) par prélèvement 30min après une perfusion, reflet de l'efficacité. Cmax/CMI et AUC/CMI.

- Cmin (vallée) avant le début de perfusion de 30min avec reflet de la toxicité.

Adaptation de la posologie :

- Insuffisance rénale

→ augmentation des concentrations sériques

→ augmentation de la demi-vie (30-70h) proportionnelle au degré de l'IR

→ diminution des concentrations urinaires

- Nouveau-né

→ augmentation de la demi-vie inversement corrélé à la durée de la gestation, le poids de naissance, l'âge post natal et la clairance en créatinine

- Sujet âgé

Elimination des aminosides corrélé à la clairance en créatinine

Effets indésirables :

- Nephrotoxicité :

Accumulation dans les lysosomes avec rupture des lysosomes et donc libération d'enzymes → néphropathie tubulo-intersticielle aigue à diurèse conservée le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.

- Ototoxicité :

Accumulation dans la périlymphe et l'endolymphe, atteinte vestibulaire réversible et précoce. Atteinte cochléaire irréversible plus tardive, cumulative, traduite par une perte de l'audition et troubles de l'équilibre.

Prise en compte de la posologie, de la durée du traitement de prises antérieures d'aminosides, des associations avec d'autres médicaments néphrotoxiques ou ototoxique, de l'IR ou atteinte auditive et de l'âge.

Vérifier le possible blocage de la jonction neuromusculaire, les allergies et les dermohypodermite en SC.

Contre-indications :

- femmes enceintes (relative)
- myasthénie (formelle)
- allergie aux aminosides

La résistance aux aminosides :

- Enzymatique (genes plasmidiques = transférases nombreuses)
- mutation chromosomique des transporteurs
- mutation de la cible modifiant la fixation sur la SU

Pharmacodynamie :

Inhibition de la synthèse des protéines bactériennes au niveau du ribosome bactérien, bactéricidie rapide et importante activité indépendante de l'inoculum, ATB dose-dépendants avec effet post-antibiotique marquée.

Les Macrolides : SU 50S

Ils bloquent la translocation de l'ARNm.

3 catégories : en fonction de la longueur de la chaîne (nombre de chaînons)

- Erythromycine : Bactériostatique
- Azithromycine : Bactéricide
- Clarithromycine : Bactéricide

Ils sont indiqués dans le traitement des germes sensibles comme la légionellose, la toxoplasmose ou quand on est intolérant à la pénicilline.

Ils pénètrent dans la bactérie sous forme non ionisée (prédominante à pH alcalin), une fois dans la cellule ils passent sous forme ionisée, ce qui les évite de ressortir et donc leur permette de s'accumuler.

Ils sont très actifs sur les bacilles GRAM+ mais aussi gonocoques et meningocoques et Gram - comme H.pylori.

On a pu observer des résistances aux macrolides par :

- Une diminution de leur pénétration dans les cellules
- Une hydrolyse de ces enzymes par une estérase
- Une modification de leur cible (ribosomes)

Les macrolides inhibent la synthèse d'enzymes hépatiques de biotransformation des médicaments donc contre-indiqué en associations avec certains médicaments (troubles du rythme, ischémie périphérique).

Les effets indésirables :

Ils sont en général des ATB bien tolérés.

- **Ce sont des inhibiteurs du P450 donc interactions médicamenteuses +++**

- Troubles digestif
- Troubles hépatiques
- Rarement troubles de l'audition

Pharmacocinétique :

- Absorption orale
- Demi-vie courte sauf azithromycine)
- Bactériostatiques en général, certains bactéricides
- Pénétration LCR (erythromycine)
- Pas besoin d'adaptation de posologie chez l'insuffisant rénal.
- Elimination mixte

Effets secondaires :

- troubles digestifs
- cholestase
- prolongation de l'intervalle QT (érythromycine)
- Diarrhée, nausées, vomissements
- Interactions médicamenteuses à P450 +++ (avec anticoagulants, theophylline)

Lincosamides

Bloquent la transpeptidation, Gram + anaérobie avec diffusion osseuse (clindamycine, lincosamine)

Synergistines

mélange de streptogramines Gram + staphylocoques (pyostacine, virginiamycine)

D) Les Fluoroquinolones inhibant la synthèse d'acides nucléiques

Les Fluoroquinolones inhibent la synthèse (transcription) et la réplication de l'ADN bactérien, altération de l'ADN bactérien.

2 enzymes cibles :

- ADN gyrase : GyrA et Gyr B, modifie la topologie de l'ADN (sous enroulement), étape clé de la duplication avec fixation **irréversible** des quinolones sur l'enzymes.
- Topoisomérase 4 : modifie l'enroulement de l'ADN avant duplication, formation du cadre de lecture

Pharmacocinétique :

- Bonne resorption orale, retardée par l'alimentation, les anti-acides, les multivitamines, les composés ferreux et sulfates.
- Large volume de distribution
- Adaptation de la posologie chez l'IR, sauf moxifloxacin et trovafloxacin qui sont contre-indiqués chez l'IH.
- Elimination mixte

Effets secondaires :

- digestifs
- toxicité sur le SNC surtout chez les sujets âgés
- Réactions cutanées rares sauf phototoxicité
- Ruptures tendineuses
- Allongement du Qtc
- Contre-indiqués en cas de grossesse + non recommandé chez l'enfant (bloque la prolifération des cartilages)

3 générations de quinolones :

- 1^{ère} génération dérivée de la chloroquinine : Acide nalidixique (Négram ®) Acide pipémidique (Pipram ®)
Spectre limité aux infections urinaires basses à germes sensibles et entérobactéries (Ecoli et Pmirabilis 90% des cas)
Excellente absorption digestive Elimination exclusivement urinaire
Mauvaise diffusion tissulaire
Demi-vie courte et forte liaison protéines
- Fluoroquinolones II : Ciprofloxacin (Ciflox ®) Ofloxacin (Oflocet ®)
Elargissement du spectre à l'ensemble des entérobactérie, staphylocoques, pseudomonas Bacille GRAM -
quinolones systémiques capables de diffuser dans l'organisme
grande toxicité avec allongement du QT
Agissent facilement en intracellulaire (2 doses; VD 100 litres)
L'Ofloxacin est constitué de 2 stéréoisomères dont la forme lévogyre est plus efficace, on l'utilise par purification
c'est la forme active de naissance Levofloxacin avec un spectre déplacé vers les gram +

- Fluoroquinolones III : fluoroquinolones antipneumococciques Lévofoxacine (Tavanic ®) Amoxifloxacine, Moxifloxacine
 - Ces molécules sont GRAM + (et un peu GRAM -) et anaérobie +/-
 - Streptococcus pneumoniae +++
 - Bonne biodisponibilité (proche 100% per os)
 - Diffusion tissulaire excellente
 - Voie orale ou IV
 - Liaison protéique assez faible
 - LCR faible (mais certains ont une efficacité)
 - Bactéricides dose-dépendants rapide
 - effet post-antibiotique marqué
 - Demi-vie variable (4-12h)
 - dose unique journalière
 - élimination urinaire ou biliaire (péfloxacine)
 - adaptation de la posologie en cas d'IR ou d'IH

Mécanisme de résistance :

- diminution de la perméabilité (porines)
- augmentation de l'efflux
- mutation de l'ADN gyrase

Interactions au niveau de la résorption, compétitions avec le CYP450 (cirpo>levo>moxi).

Risque d'arythmie et troubles pulmonaires avec des hypokaliémiants, bradycardisants ou torsade de pointe traitée.

Risque épiloptogène avec les AINS surtout chez le sujet agé.