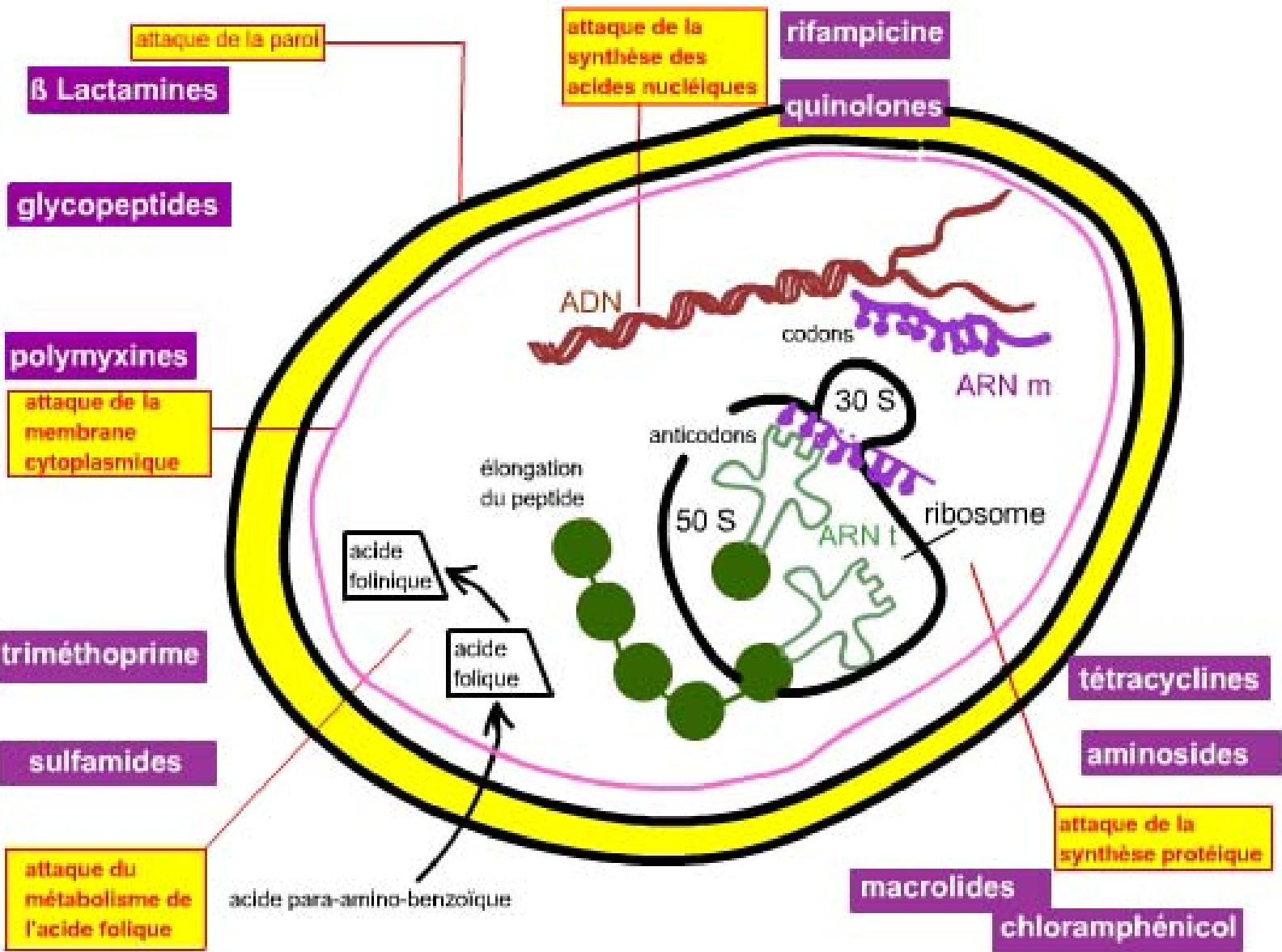




Antibiotiques: aspects pharmacologiques

Dr M Lapeyre-Mestre
Service de Pharmacologie
P2-Rangueil



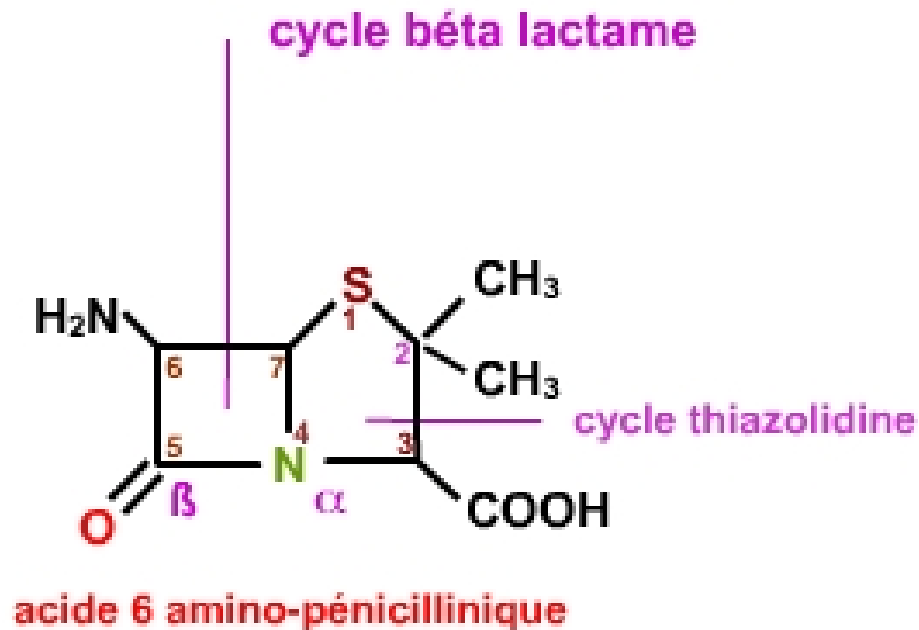
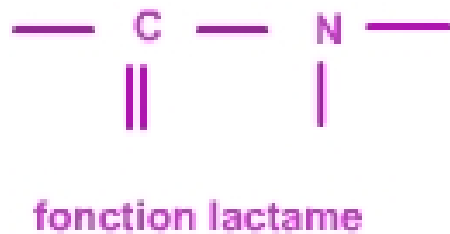
β Lactamines



Structure commune β lactame

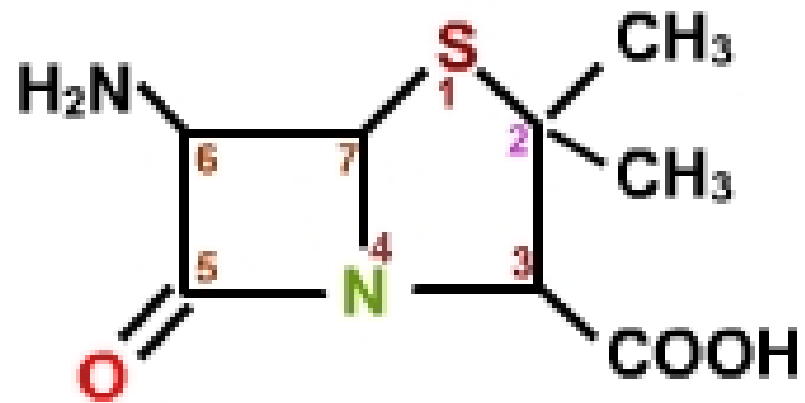
- ⌘ penicillines
- ⌘ cephalosporines
- ⌘ penems

β lactamines : pénicillines



Pénicillines

- ⌘ Marge thérapeutique large
- ⌘ Pénicilline G (1942), chef de famille
- ⌘ noyau pénicilline, modifié pour
 - ⊞ améliorer les propriétés cinétiques
 - ⊞ élargir le spectre anti-bactérien



acide 6 amino-pénicillinique

Pénicilline G

- ⌘ Absorption: détruite par l'acidité gastrique, voie parentérale obligatoire
- ⌘ Diffusion variable dans les tissus (faible dans os et SNC) en fonction de l'inflammation
- ⌘ demi vie plasmatique courte (30 min)
- ⌘ benzathine -penicilline : sel insoluble permettant des taux sériques prolongés
- ⌘ pas de biotransformation : excrétion sous forme active par voie tubulaire rénale

Modification Pénicilline V

⌘ Pénicilline V :

- ☑ stable en milieu acide

- ☑ sensible aux pénicillinases (Peni G « orale »)

⌘ Pénicilline M résistante aux pénicillinases :

- ☑ oxacilline

- ☑ acido-résistante

Pénicillines A « spectre élargi »

⌘ Amoxicilline

- ☑ stable en milieu acide. sensible aux pénicillinases
- ☑ biodisponibilité 80%
- ☑ demi-vie 1 heure
- ☑ diffusion partielle dans LCR (inflammation). passage placentaire et lait maternel
- ☑ élimination urinaire

⌘ association à inhibiteur de β lactamases (ac. clavulanique)

⌘ spectre élargi + éradication *Helicobacter pylori*

Autres pénicillines



- ⌘ Spectre élargi
- ⌘ voie parentérale exclusive
- ⌘ Modification structure : bonne diffusion tissulaire
- ⌘ élimination urinaire

Effets indésirables des pénicillines



- ⌘ Hypersensibilité : (0,7 à 10% des cas)
 - ☒ plus fréquente cause d'hypersensibilité médicamenteuse
 - ☒ réactions cutanées de type et d'intensité variables
 - ☒ réactions urticariennes : médiation IgE (test)
 - ☒ réactions maculo-papuleuses (chaîne latérale Peni A)

Effets indésirables des pénicillines



⌘ Réactions non cutanées:

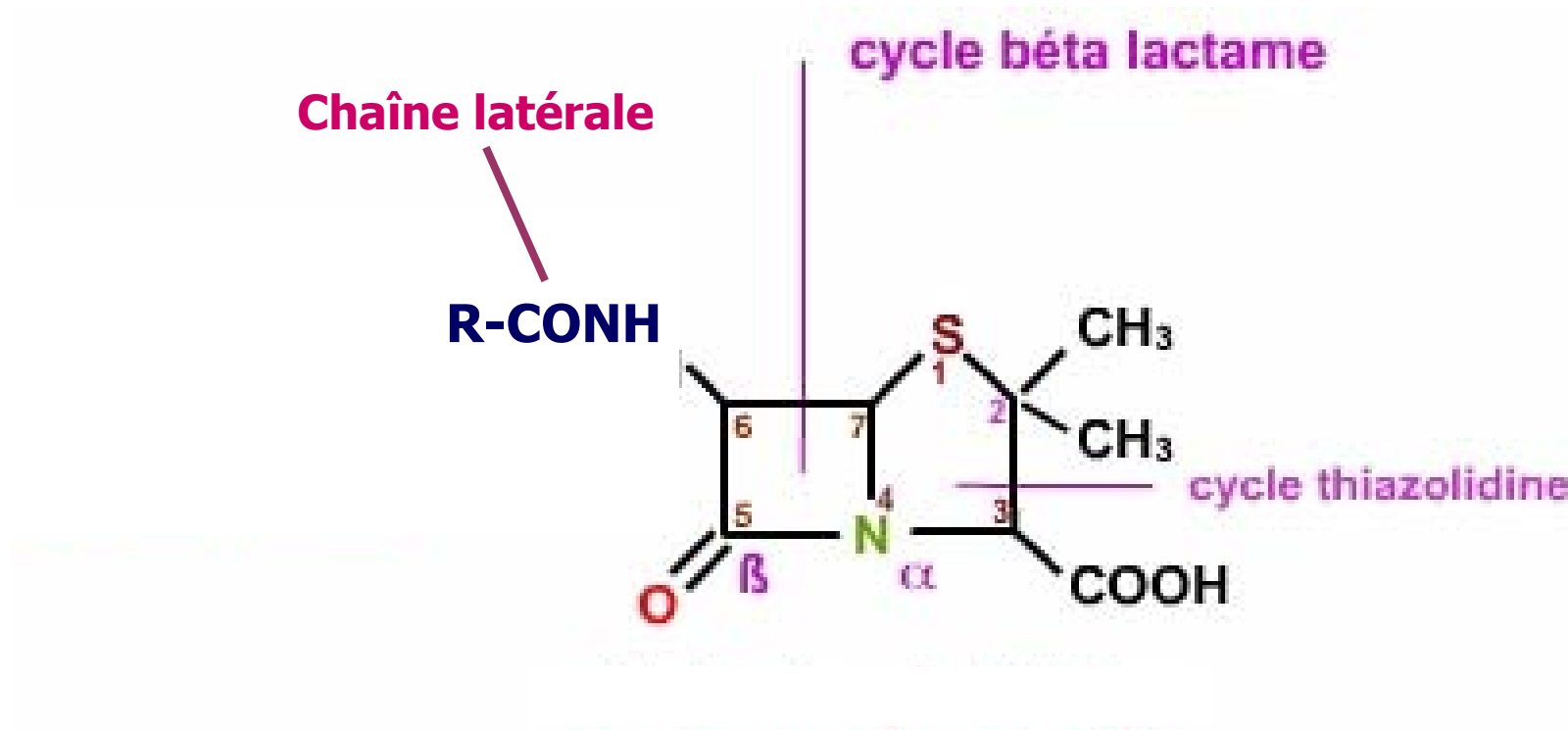
- ☒ fièvre, vascularite, oedème de Quincke, ...
- ☒ Rares réactions anaphylactiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital :
 - ☒ environ 500 DC par an aux USA (3/4 des chocs mortels d'origine médicamenteuse)
 - ☒ incidence 1 cas /25 millions de doses-jours

⌘ **Réactions croisées** avec toutes les β lactamines

Allergie immédiate aux betalactamines



- ⌘ Immunomédiée par IgE
- ⌘ Déterminants antigéniques :
 - ⊞ noyau betalactame : benzyl pénicilloyl : déterminant majeur (tests cutanés au pénicilloyl polylysine (PPL))
 - ⊞ chaînes latérales
- ⌘ Dose-indépendant, « imprévisible », pas de modèle expérimental
- ⌘ Métabolites souvent impliqués
- ⌘ Atopie n'est pas un facteur de risque en soi, mais majorerait la sévérité des réactions



Cycle betalactame : déterminant majeur (PPL)
Cycle thiazolidine : déterminants mineurs (tests cutanés peu disponibles)

Diagnostic



- ⌘ Tests cutanés : 3 à 6 mois après l'évènement
- ⌘ Test négatif : non concluant
- ⌘ Tests de réintroduction
- ⌘ Réactions croisées péni-céphalo
 - ☑ Réactions moins fréquentes avec céphalosporines (1-3%)
 - ☑ Allergie pénicilline augmente risque d'allergie aux céphalosporines d'un facteur 8
- ⌘ Allergie aux bétalactamines : CI

Effets indésirables des pénicillines

- ⌘ Rash maculo-papuleux avec les pénicillines A de nature toxique (systématique lors de mononucléose infectieuse)
- ⌘ colite pseudo-membraneuse (spectre)
- ⌘ hépatite cholestatique avec l'association amoxicilline-acide clavulinique pour traitement de plus de 10 jours.
- ⌘ ⚡ (sels sodiques ou potassiques) : évaluer la charge sodée ou potassique en cas de rétention
- ⌘ adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale (risque de surdosage avec toxicité nerveuse (convulsions))

β lactamines : céphalosporines



- ⌘ les céphalosporines sont classées par "générations" en fonction de leur ordre d'apparition sur le marché.
- ⌘ Ces générations se distinguent essentiellement par l'évolution de leur spectre antibactérien, dont découlent des profils d'utilisation.
 - ⊞ Résistance aux pénicillinases
 - ⊞ allongement de 1/2 vie

Céphalosporines

⌘ Céphalosporines de 1^{ère} génération (8)

- ⊗ Céfaclor : (po)
- ⊗ Céfazoline : (Injectable)

⌘ Céphalosporines de 2^{ème} génération (3)

- Céfuroxime : (po+Injectable)
- Céfamandole : (Injectable)

⌘ Céphalosporines de 3^{ème} génération: (12)

- Céfixime, cefpodoxime (po)
- Céfotaxime : (Injectable)
- Ceftriaxone : (Injectable) élimination biliaire, 1/2 vie longue

Caractéristiques pharmacocinétiques

- ⌘ Comme pour les Penicillines, modification de stabilité en milieu acide
- ⌘ biodisponibilité 90% po C1G -
- ⌘ Diffusion : comparable à celle de pénicilline G, sauf C3G et C4G : diffusion tissulaire large (SNC)
- ⌘ 1/2 vie variable 1-10h
- ⌘ élimination :
 - ⊞ le plus souvent urinaire , non transformé.
 - ⊞ Cefixime, Ceftriaxone : biliaire

Effets indésirables des céphalosporines

⌘ Hypersensibilité :

- ☑ croisée avec pénicillines 10- 20%.
- ☑ Penicillines CI après allergie aux Céphalosporines

⌘ Néphrotoxicité : surtout C1G

⌘ effets indésirables spécifiques:

- ☑ céftriaxone: lithiase biliaire
- ☑ céfopérazone: diarrhée
- ☑ hémorragies: thrombocytopénie ou hypoprothrombinémie sous moxolactame

Aminosides



⌘ 3 caractéristiques

- ☑ absence d'absorption digestive
- ☑ large spectre (gram -)
- ☑ toxicité pour la VIII ème paire de nerfs crâniens

Aminosides : propriétés pharmacocinétiques communes

- ⌘ Très peu liposolubles : franchissent difficilement les barrières de l'organisme
- ⌘ diffusent de façon limitée dans les tissus (sauf dans le parenchyme rénal) et peu dans le LCR
- ⌘ 1/2 vie de 2 à 3 heures
- ⌘ éliminés par filtration glomérulaire sous forme active.
- ⌘ traversent le placenta

Atteinte de l'oreille interne

- ⌘ Concentration dans l'endolymphe et la périlymphe
- ⌘ atteinte irréversible, cumulative par destruction des cellules ciliées
- ⌘ troubles de l'équilibre compensés par les fonctions visuelles, perte de l'audition
- ⌘ risque spécifique pour l'administration locale intra auriculaire en cas de perforation tympanique
- ⌘ éviter l'association avec médicaments ototoxiques: furosémide

Atteinte rénale



- ⌘ lésions tubulaires avec destruction des lysosomes qui libèrent des enzymes qui détruisent les cellules tubulaires
- ⌘ néphropathie tubulo-interstitielle aiguë à diurèse conservée, le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement.
- ⌘ situations à risque: sujet âgé, insuffisant rénal, traitement prolongé, médicaments néphrotoxiques associés.
- ⌘ potentialisation néphrotoxique avec les diurétiques de l'anse.

aminosides



	<i>gentamicine</i>	<i>tobramycine</i>	<i>amikacine</i>	<i>nétilmicine</i>
Atteinte vestibulaire	3.5%	3.5%	3.5%	1.4%
Atteinte cocléaire	8.3%	6.1%	13.9%	2.4%
Atteinte rénale	++	8 à 30%		

Autres effets indésirables



- ⌘ Effet curare like
- ⌘ risque de potentialisation des médicaments curaromimétiques

Macrolides, Lincosamides, Synergistines



Classe des « MLS »

Macrolides



- ⌘ Erythromycine
- ⌘ Resorption digestive correcte (Formes orales et injectables disponibles)
- ⌘ 1/2 vie : 4 à 6 heures
- ⌘ Diffusion tissulaire large, extra et intracellulaire, sauf dans le LCR. Traverse la membrane foëto-placentaire
- ⌘ Elimination sous forme de métabolites et de produit intact par voie biliaire

Utilisation



- ⌘ Antibiotiques de première intention dans les pathologies infectieuses banales de la sphère ORL et respiratoire
- ⌘ Activité sur germes à multiplication intracellulaire
- ⌘ Clarythromycine : macrolide actif sur *Helicobacter pylori* : indication dans l'ulcère gastro-duodénal en association dans trithérapie antibiotique (amoxicilline, metronidazole)

Autres MLS



⌘ Lincosanides

- ☑ clindamycine
- ☑ bonne diffusion tissulaire et osseuse
- ☑ utilisation préférentielles dans infections à anaérobies

⌘ Synergistines

- ☑ pristinamycine
- ☑ utilisation uniquement per os; relais de traitement anti-staphylococcique

Effets indésirables des MLS



- ⌘ Effets indésirables bénins, et généralement réversibles
- ⌘ Effets digestifs :
 - ⊞ fréquents avec macrolides : nausées, vomissements (surtout chez enfant), 10 à 40% des patients (surtout erythro, due à structure chimique)
 - ⊞ Lincosanides : colite pseudo-membraneuse à Clostridium difficile
- ⌘ hépatites cholestatiques sous érythromycine (1/1000) avec traitements prolongés. Mécanisme incertain (hypersensibilité)
- ⌘ réactions immunoallergiques : érythème multiforme, pustulose exanthématique généralisée : érythème scarlatiniforme + fièvre

Effets indésirables des MLS

⌘ Effets cardiaques :

⊞ action sur la conduction de type anti-arythmiques de classe I (blocage des canaux K⁺) : allongement de l'espace QT et risque de « torsades de pointes »

⌘ Interactions médicamenteuses

⊞ PK : macrolides inhibition CYP 450 ⇒ surdosage

⊞ anti-épileptiques (carbamazépine), anti H1 (terfénadine),

⊞ benzodiazépines (midazolam)

⊞ digoxine, théophylline

⊞ alcaloïdes de l'ergot de seigle

⊞ rifabutine

⌘ PD : allongement QT avec cisapride, anti H1

Tétracyclines



Tétracyclines



- ⌘ Résorption orale suffisante pour leur utilisation per os (doxycycline, minocycline >90%)
- ⌘ forment des complexes insolubles avec Ca^{++} , Al^{+++} , Mg^{++} , Fe^{++}
- ⌘ En cas de prise concomitante, la résorption de l'antibiotique est altérée. C'est le cas pour les aliments lactés, les pansements gastriques avec des sels d'aluminium.

Tétracyclines



- ⌘ liaison protéique : 40 à 80% selon les dérivés.
- ⌘ distribution tissulaire: diffusion large dans les tissus.
- ⌘ Passage biliaire avec cycle entéro-hépatique. franchissent la barrière placentaire.
- ⌘ Les tétracyclines sont partiellement biotransformées
- ⌘ demi-vie plasmatique d'élimination de plus de 15 heures.
- ⌘ Excrétion rénale et biliaire (en fonction de la voie)

Effets indésirables des Tétracyclines

⌘ Atteintes digestives

- ☒ diarrhée infectieuse par modification de la flore
- ☒ irritation pour la muqueuse : perforation œsophagienne (« mises en garde »)

⌘ atteintes osseuses et dentaires : précipitation du complexe cycline-Ca⁺⁺

- ☒ dyschromie dentaire et hypoplasie de l'émail ⇒ CI chez l'enfant <8 ans

⌘ Photosensibilisation : photoallergie (« Coup de soleil » quelle que soit la dose) et phototoxicité

⌘ Lupus médicamenteux

Quinolones



Quinolones à usage urinaire : 1^{ère} génération

**Quinolones systémiques ou
Fluoroquinolones : 2^{nde} génération**

Quinolones 1^{ère} génération



- ⌘ Groupe ancien 1962, réservé aux infections urinaires (acide nalidixique)
- ⌘ Résorption orale
- ⌘ métabolisation en métabolites actifs de 1/2 vie + longue
- ⌘ fortement fixé aux protéines plasmatiques
- ⌘ diffuse mal sauf dans le parenchyme rénal
- ⌘ élimination urinaire sous forme active

Quinolones 2^{ème} génération

- ⌘ Modification structure : spectre élargi;
pharmacocinétique : diffusion tissulaire large
- ⌘ péfloxacine (1980), ciprofloxacine
- ⌘ résorption orale (voie orale, injectable, topique (collyre))
- ⌘ 1/2 vie 4 à 6 heures
- ⌘ distribution +++ : [] dans certains organes (œil, peau, os, prostate) > [] plasmatiques
- ⌘ élimination surtout urinaire (adaptation à fonction rénale)

Effets indésirables des quinolones

⌘ Effets digestifs : les + fréquents

⌘ effets cutanés

☒ photosensibilisation : dermite toxique

☒ réactions allergiques : réactions scarlatiniformes et morbilliformes, syndrome de Lyell et Stevens Johnson

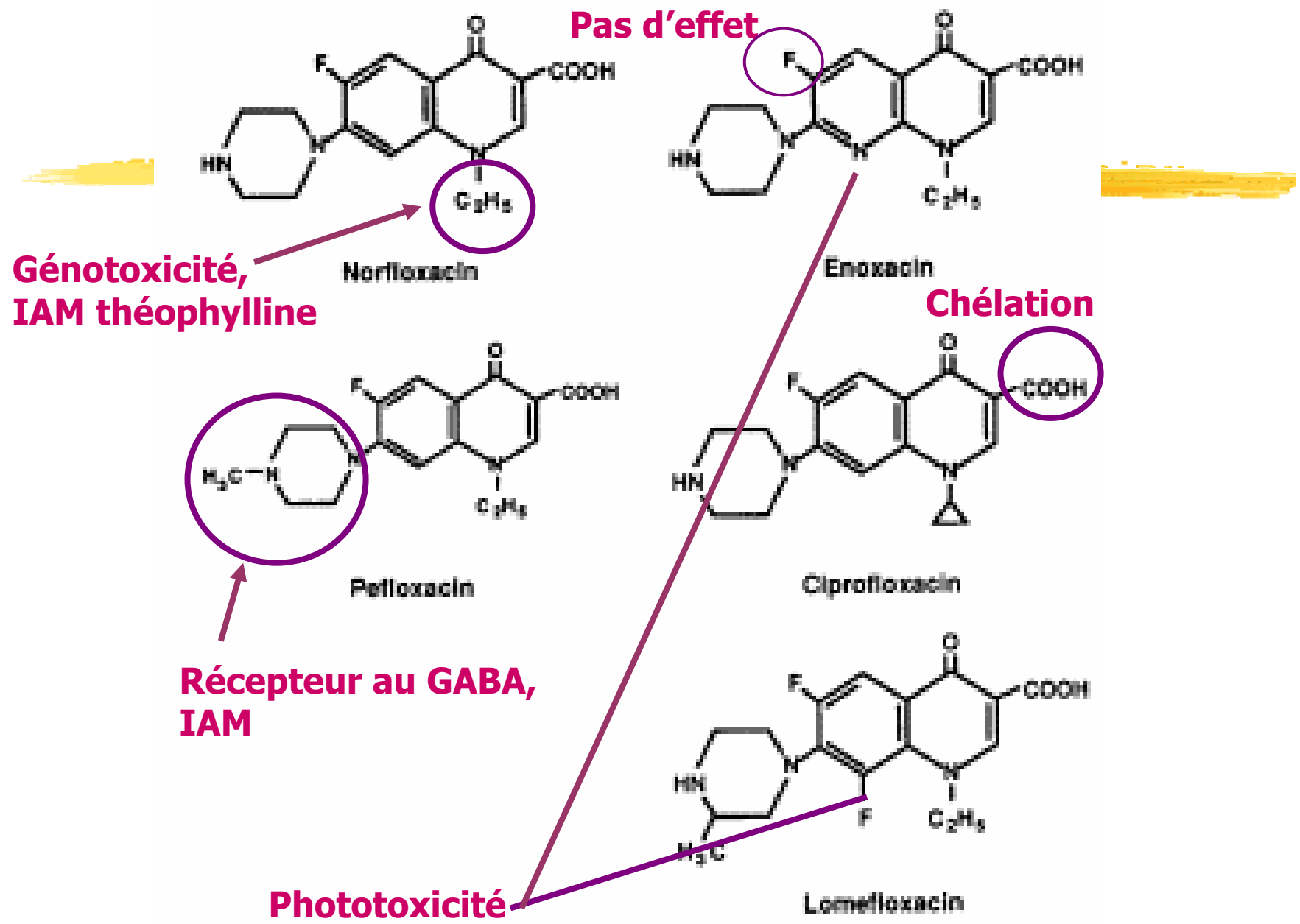
⌘ effets neuropsychiatriques

☒ convulsions, vertiges, confusion mentale (effet GABAergique)

☒ dépression, suicides

Effets indésirables des quinolones

- ⌘ Effets rénaux : néphropathie tubulo-interstitielle (allergique + toxique)
- ⌘ effets sur appareil locomoteur
 - ⊞ fixation sur cartilage de conjugaison CI pendant grossesse.
 - ⊞ CI enfant < 15 ans
 - ⊞ Indication chez enfant > 5 ans atteint de mucoviscidose dans infection à *Pseudomonas aeruginosa*



Tendinopathies et fluoroquinolones

	pefloxacine	ofloxacine	norfloxacine	ciprofloxacine
Tendinites	240	60	25	15
% corticothérapie	9.3%	18%	4%	13.3%
Ruptures	47	17	10	7
% corticothérapie	36%	23.5%	10%	42.8%
Fréquence /100000 DDD	4.323	0.576	0.125	0.306

Enquête nationale sur les EI des fluoroquinolones (*Thérapie 1996*)

Période 1992-1993

421 atteintes tendineuses (20% de ruptures)

Sulfamides



- ⌘ Association synergique sulfaméthoxazole + triméthoprime
- ⌘ sulfafurazole associé à érythromycine
- ⌘ résorbable per os
- ⌘ liaison aux protéines plasmatiques
- ⌘ excellente diffusion tissulaire y compris LCR et prostate
- ⌘ élimination urinaire de produit actif

Effets indésirables des sulfamides

: Limitatifs de l'utilisation des sulfamides

- ⌘ effets digestifs, colite pseudo-membraneuse
- ⌘ réactions d'hypersensibilité
 - ☒ surtout cutanées, 1^{ère} cause médicamenteuse de Stevens-Johnson et Lyell
- ⌘ allergie croisée avec sulfamides hypoglycémifiants
- ⌘ néphrotoxicité
- ⌘ atteintes hématologiques des 3 lignées : 1/3 des pancytopénies médicamenteuses, anémie mégaloblastique
- ⌘ hyperkaliémie surtout en cas d'IRénale
- ⌘ CI chez femme enceinte et allaitant; déficit en G6PD

Rifamycines



- ⌘ Rifampicine, rifabutine (mycobactéries)
- ⌘ résorption orale
- ⌘ diffusion tissulaire +++ y compris macrophages (poumon, foie, rein, LCR en cas d'inflammation)
- ⌘ excrétion biliaire prédominante métabolite actif acétylé; élimination urinaire sous forme active
- ⌘ Inducteur enzymatique +++

Effets indésirables de la rifampicine



- ⌘ Hépatotoxicité avec ↑ modérée des transaminases
- ⌘ lors de prises irrégulières, réactions immuno-allergiques, syndrome pseudo-grippal, anémie hémolytique, réactions respiratoires
- ⌘ atteinte rénale par nécrose tubulaire aiguë réversible
- ⌘ puissant inducteur enzymatique : interactions médicamenteuses : antirétroviraux, isoniazide (↑ hépatotoxicité), méthadone (risque de sevrage)

Glycopeptides

⌘ résorption orale : faible (vancomycine per os pour infections de la lumière digestive (*clostridium difficile, staphylocoques*))

⌘ diffusion tissulaire

☒ vancomycine diffuse moyennement dans les tissus, assez bien dans les liquides inflammatoires (pleural, ascite) mais insuffisamment dans le LCR.

⌘ liaison protéique

☒ la teicoplanine est liée aux protéines sériques à 90/95 %

Glycopeptides

⌘ 1/2 vie plasmatique :

- ⊞ de 4 à 6 heures pour la vancomycine,
- ⊞ plus de 100 heures pour la teicoplanine.

⌘ Élimination : essentiellement rénale, par filtration glomérulaire. Des ajustements posologiques doivent être faits en cas de dysfonctionnement rénal.

⌘ Effets indésirables :

- ⊞ néphrotoxicité et ototoxicité (dosages plasmatiques)
- ⊞ réactions allergiques
- ⊞ administration lente (risque d 'hypotension, libération d 'histamine)