

BPC – Antibiotiques

Partie 2



Marvin Jacquet
Interne en Pharmacie
Mardi 17 Juin 2025

ITEM V.26

CYCLINES



A propos des cyclines :

- 


Elles sont indiquées dans les infections génitales
- 

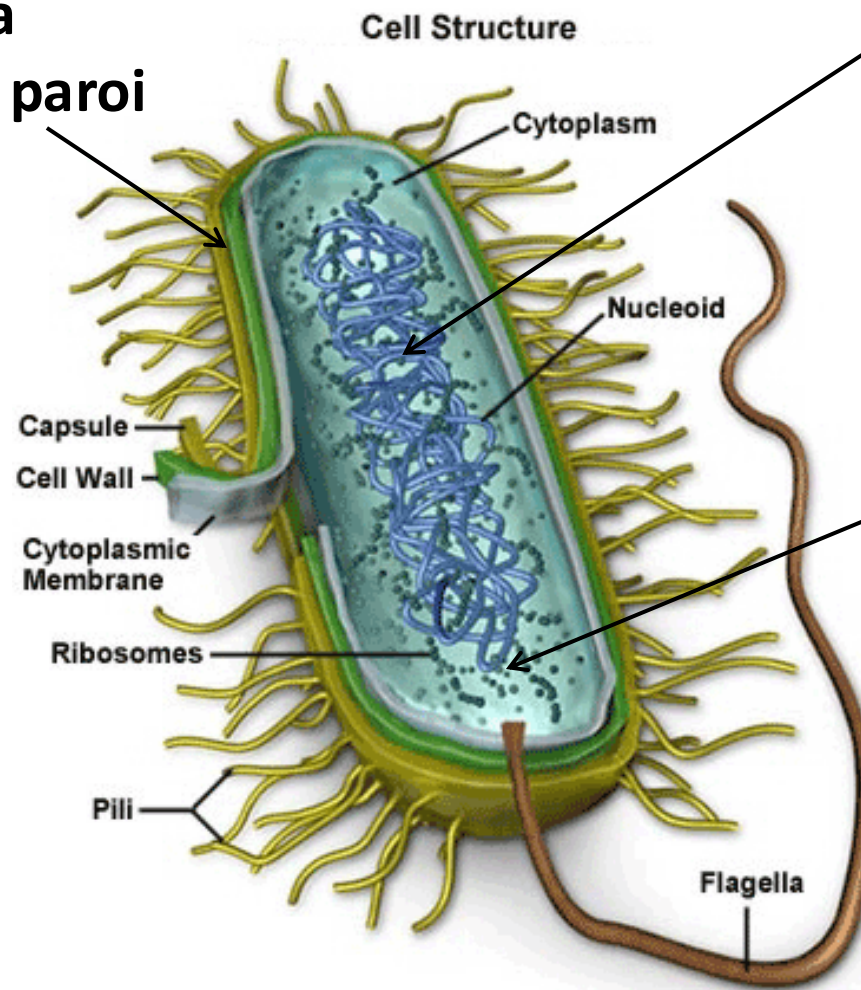

Elles se fixent sur la sous-unité 60S des ribosomes bactériens
- 


Elles sont efficaces sur *Pseudomonas aeruginosa*
- 


Elles sont indiquées dans l'acné

Inhibition de la synthèse de la paroi

Bêta-lactamines
Fosfomycine



Action sur l'ADN

Sulfamides

Inhibition de la synthèse des protéines

Macrolides
Rifampicine
Tétracyclines

Infections génitales

Chlamydia trachomatis ++
mais attention au gonocoque !

Acné vulgaire

Usage au long cours et
à petite dose

Infections respiratoires

Mycoplasma, Chlamydia...

Borréliose

Brucellose

Choléra

Rickettsioses

Leptospirose

Formes locales...

Quels sont les effets indésirables des tétracyclines ?



Tendinopathies



Photosensibilisation



Insuffisance rénale tubulaire



Œsophagites

Pharmacocinétique

Absorption influencée par aliments

→ MAIS Doxycycline et Minocycline à prendre pendant repas pour améliorer la tolérance

Diffusion tissulaire et intracellulaire

excellente mais mauvaise dans SNC

→ Passage BHP et lait maternel

Métabolisation hépatique faible

Elimination mixte (biliaire et rénale)

Molécules (DCI)

1^{ère} G = Naturelles

Chlortétracycline, Oxytétracycline

2^{ème} G = Dérivés hémi-synthétiques

Lymécycline, Métacycline,

Doxycycline, Minocycline

3^{ème} G = Glycylcyclines

Tigécycline (IV)

Effets Indésirables

- Troubles musculo-squelettiques : arthralgies, myalgies
- **Atteinte dentaire** : dyschromie, hypoplasie
- **Photosensibilisation** (pas UV pdt et 3j post)
- Hypertension intracrânienne (HTIC)
- **Troubles digestifs** (Doxycycline ++): N/N, diarrhées, **ulcérations oesophagiennes**
- Réactions cutanées allergiques

Interactions MDC

Rétinoïdes par voie générale (CI absolue) :

augmentation de la synthèse de LCR = HTIC

→ Délai 1 mois

AVK : augmentation INR par ↘ synthèse vit. K

Cations di-trivalents (topiques intestinaux)

Mécanisme d'action

- (1) Fixation réversible s-u **30S** du **ribosome** bactérien
- (2) Inhibition attachement des amino-acyl-ARNt au site A → **Compétition avec ARNt**
- (3) **Inhibition** phase d'**élongation** de la **traduction protéique**

Contre-Indications

Grossesse T2 et T3

Allaitement

Enfants < 8 ans

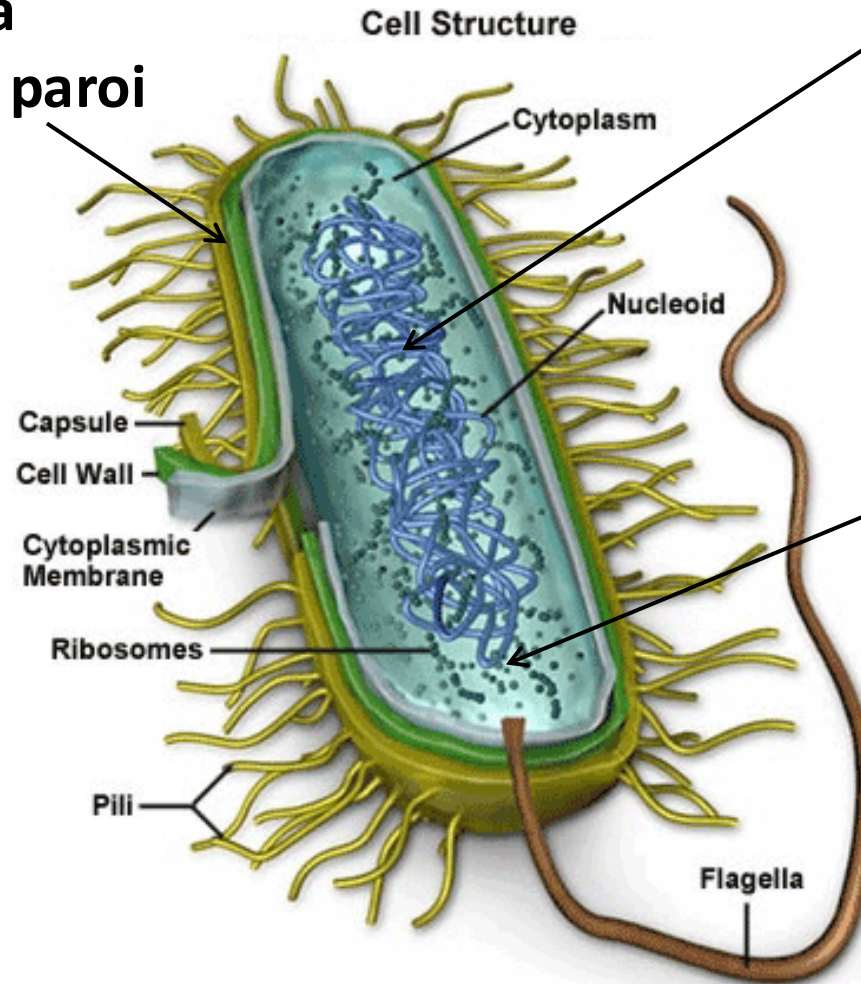
ITEM V.27

AMINOSIDES



Inhibition de la synthèse de la paroi

Bêta-lactamines
Fosfomycine



Action sur l'ADN

Sulfamides

Inhibition de la synthèse des protéines

Macrolides
Rifampicine
Tétracyclines
Aminosides

- Mécanismes de résistance
 - Inactivation enzymatique (+++)
 - Défaut d'accumulation (baisse perméabilité)
 - Efflux (*P. aeruginosa*)
 - Modification de la cible (mutation chromosomique)

- Pharmacocinétique
 - **Pas absorbés par voie orale**
 - Vd faible, mais diffusion rein, placenta, oreille interne
 - Elimination rénale sous forme inchangée

Quels sont les principaux effets indésirables des aminosides ?



Cytolyse hépatique



Insuffisance rénale



Insuffisance hépatique



Ototoxicité

Néphrotoxicité

Quelle surveillance ?
Quelles mesures préventives ?

- Surveillance créatininémie et STP
- Espacer les doses, Traitements courts
- Bonne hydratation

Toxicité cochléo-vestibulaire
→ Troubles auditifs irréversibles

Quelles mesures préventives ?

!! Si IR, patient âgé, exposition prolongée/répétée

Marge Thérapeutique Etroite

A propos des aminosides :



La Cmin reflète l'efficacité



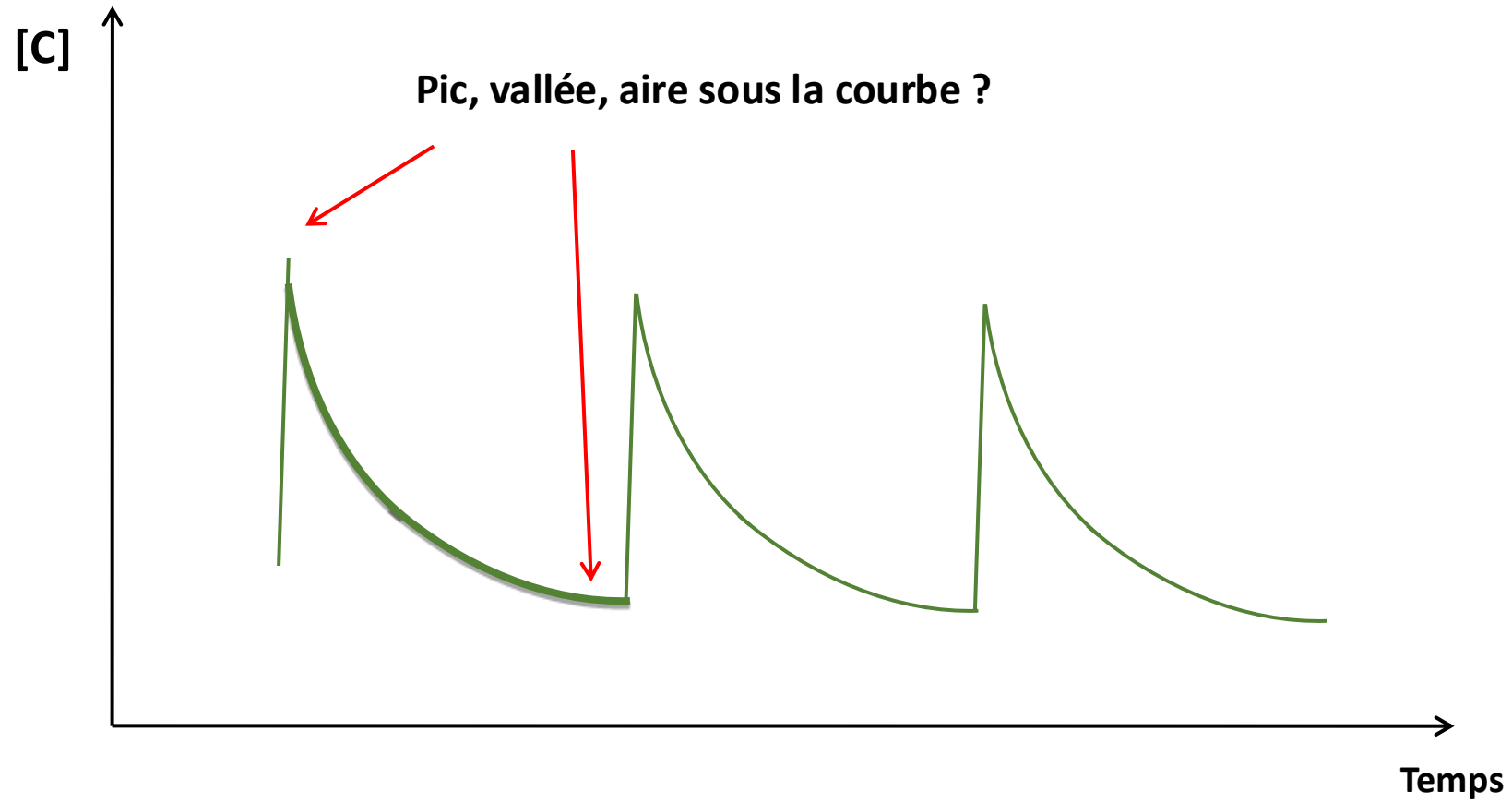
La Cmax reflète la toxicité

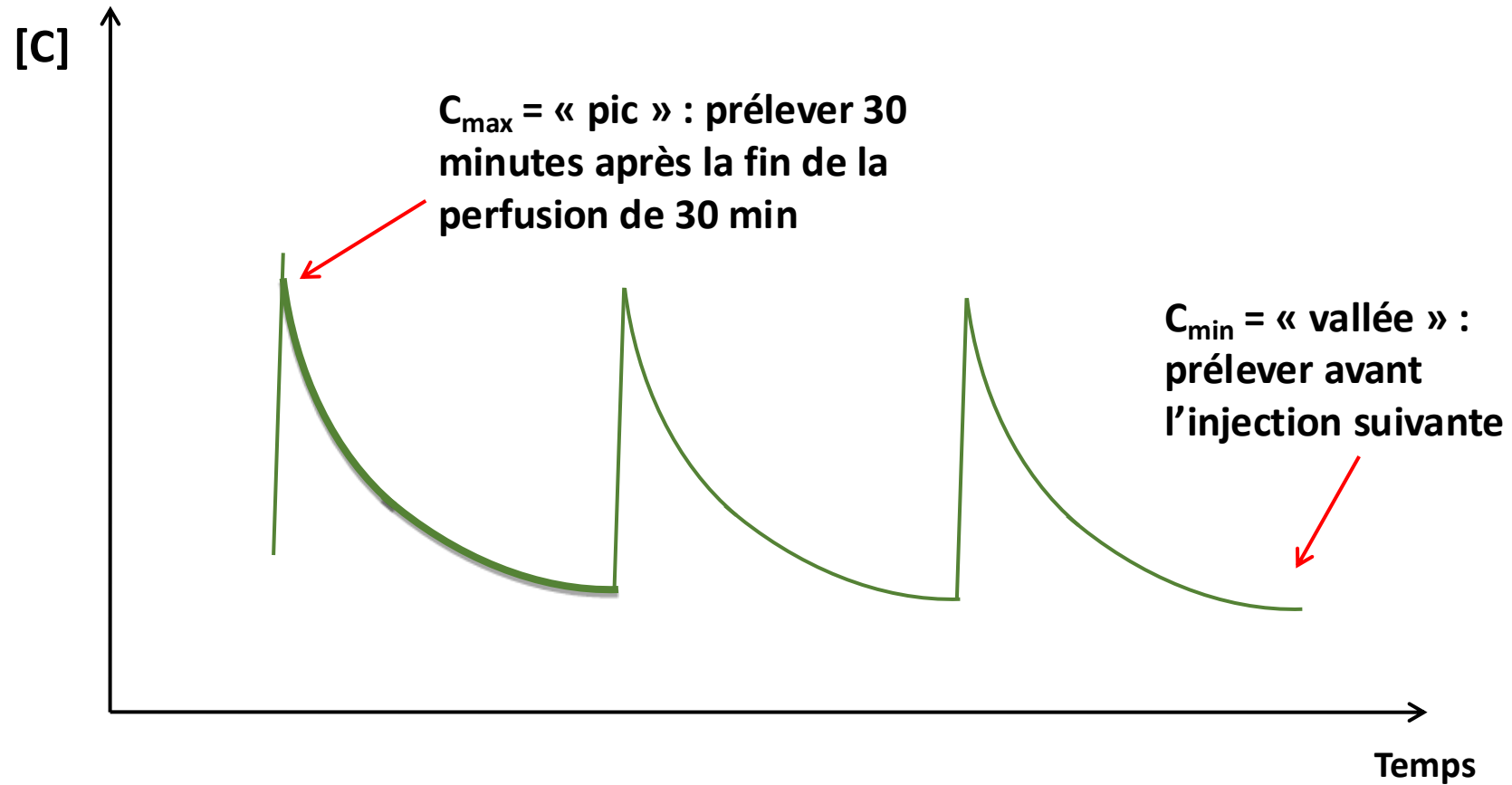


Fortes doses espacées souhaitables



Faibles doses fréquentes souhaitables





Bactéricidie concentration-dépendante
Accumulation → toxicité

Pharmacocinétique

Faible biodisponibilité VO

Distribution extracellulaire

Élimination urinaire sous forme active

Administration :

- Utilisation d'emblée et en association

Interactions MDC

Cisplatine, Glycopeptiques : ototoxicité et néphrotoxicité cumulée

Diurétiques de l'anse : potentialisent la toxicité

Médicaments néphrotoxiques : **Polymixines, Amphotericin B, Ciclosporine, Tacrolimus**

Médicaments curarisants, myorelaxants, toxine botulique: risque de paralysie respiratoire

Molécules (DCI)

Groupe D-streptidine: **Streptomycine**

Groupe 2D-désoxystreptamine :

-> sucres en 4-5: **Néomycine**,
Framycétine

⇒ TOXIQUES (usage local)

Sucres en 4-6 : Naturels : **Gentamicine**,
Tobramycine

Hémi synthétique : **Amikacine**

Apparenté : Spectinomycine

Mécanisme d'action

(1) Pénétration grâce aux **enzymes de la chaîne respiratoire**

(2) Fixation à la **s-u 30S ribosome**

(3) **Inhibition** de la **synthèse protéique**

Effets Indésirables

- **Néphrotoxicité** : tubulopathie aiguë (accumulation de phospho-inositol dans les cellules du TCP)
- **Ototoxicité** : vestibulaire réversible puis cochléaire irréversible
- **Effet curarisant** : diminution libération Ach à la JNM avec risque de paralysie respiratoire
- Réactions cutanées allergiques

Contre-Indications

Absolues :

Myasthénie
Hypersensibilité

Relatives :

IR
Grossesse/Allaitement

ITEM V.28

GLYCOPEPTIDES

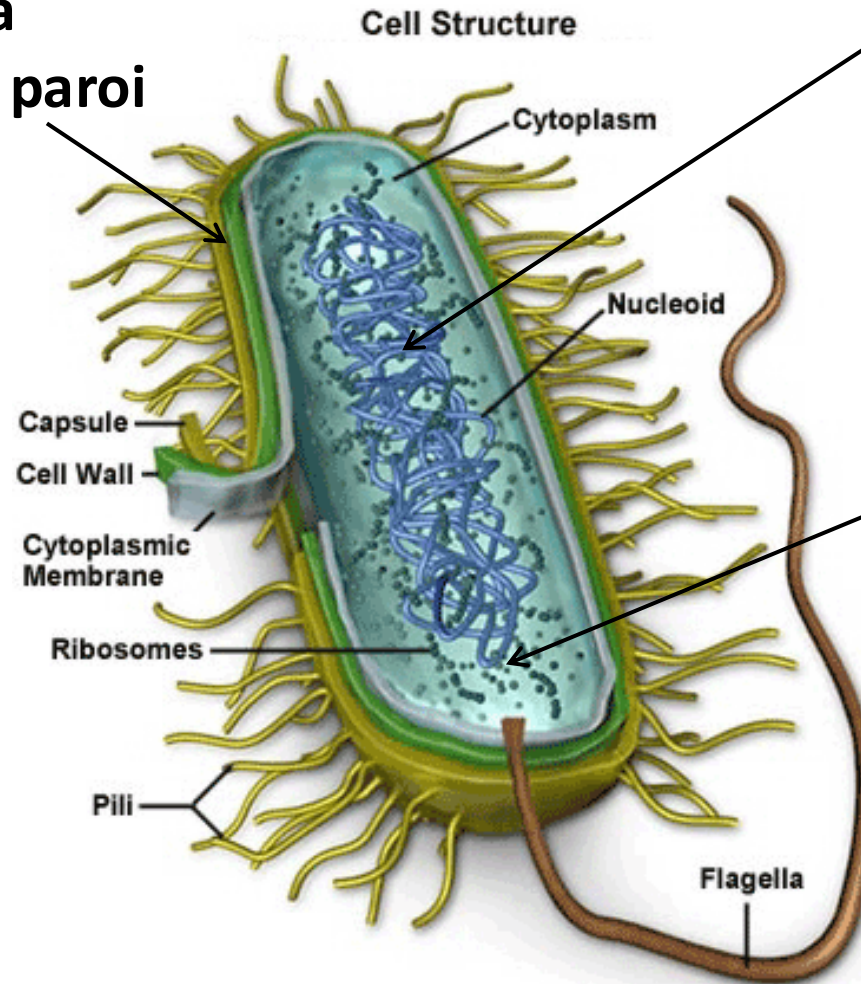


Parmi les propositions suivantes concernant les antibiotiques de la famille des glycopeptides, lesquelles sont exactes ?

-   Ils agissent en perturbant la synthèse de la paroi bactérienne
-   Ils sont inactifs sur les entérobactéries
-   Ils ont une toxicité rénale
-   Ils ont une biodisponibilité orale acceptable

Inhibition de la synthèse de la paroi

Bêta-lactamines
Fosfomycine
Glycopeptides



Action sur l'ADN

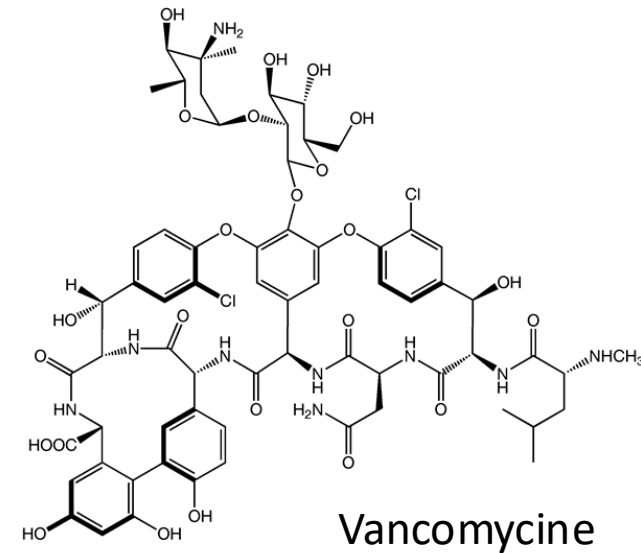
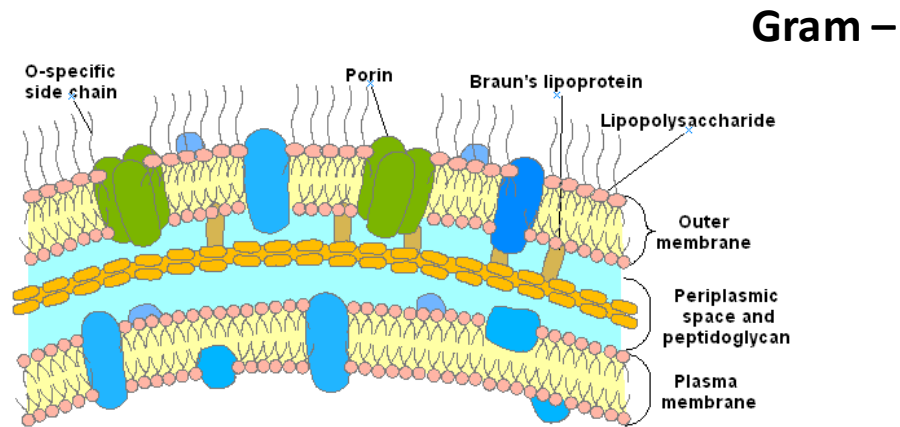
Sulfamides

Inhibition de la synthèse des protéines

Macrolides
Rifampicine
Tétracyclines
Aminosides

Inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- Glycopeptides
 - Ne passent pas les porines → inactives sur Gram -



A propos des glycopeptides

-   Ils sont actifs sur le SAMR
-   Ils sont actifs sur *E coli*
-   Ils sont actifs sur le pneumocoque
-   Ils sont actifs sur la légionelle

A propos des glycopeptides :

-   Ils sont bien absorbés par voie orale
-   La téicoplanine peut s'administrer par voie IM PAS VANCO
-   Ils sont éliminés par voie rénale
-   Ils ont une excellente distribution Mais pas LCR

Parmi les effets indésirables suivants, lesquels concernent la vancomycine ?



Hypersensibilité si perfusion trop rapide



Hépatotoxicité



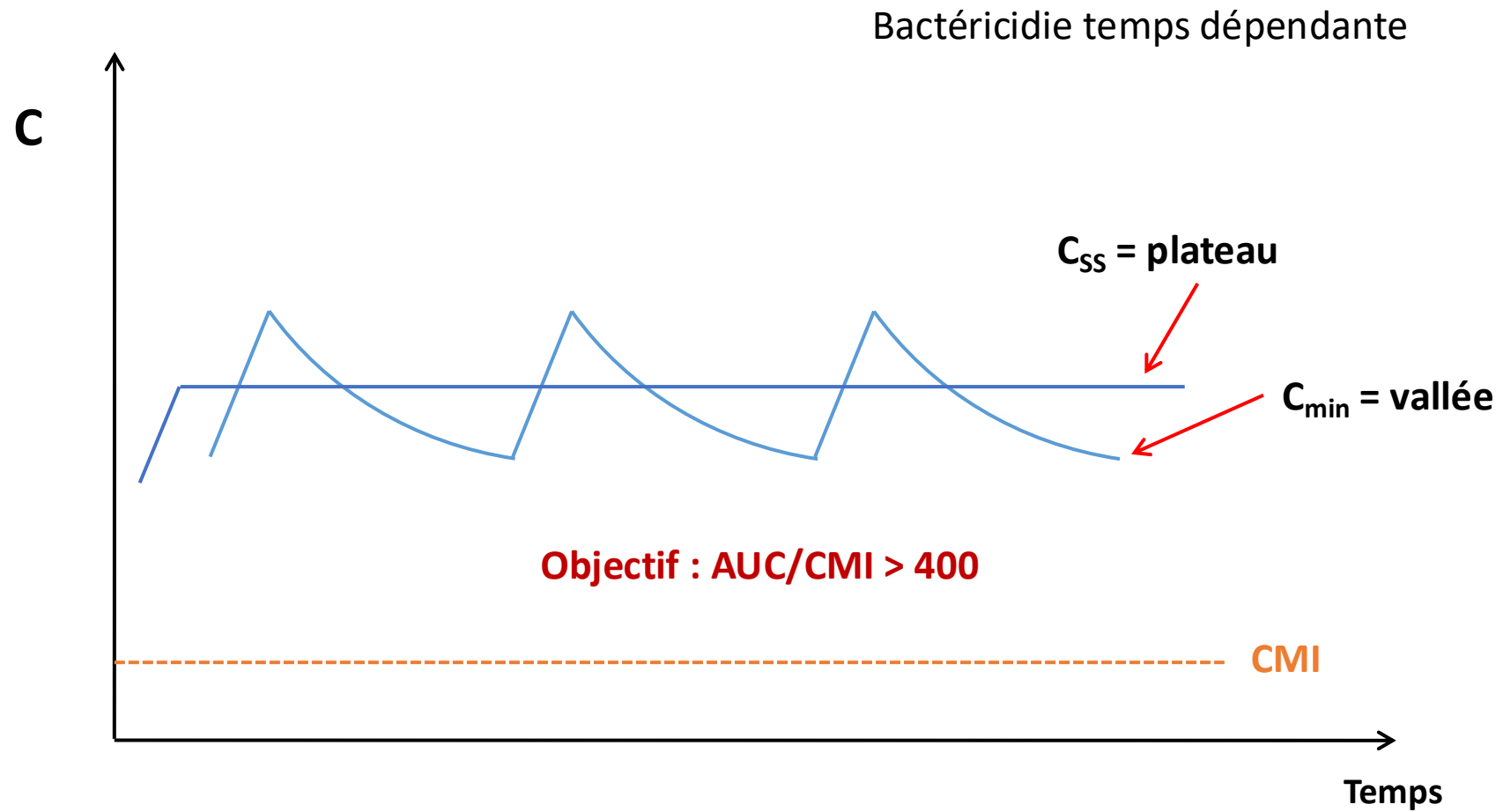
Néphrotoxicité



Neurotoxicité

- **Néphrotoxicité**
 - **Concentration-dépendante**
- Ototoxicité (+ aminoside)
- Vancomycine
 - Risque de nécrose tissulaire si IM → IV stricte
 - Tétracycline : IM ou IV
 - Thromboses veineuses périphériques
 - « *red man syndrome* » → perfusion sur > 1 h

- Bactéricidie temps-dépendante
- Administration
 - continue (PSE) → dose de charge nécessaire
 - ou 2 inj/j
- Objectifs
 - Cmin cible selon infection
 - 10-15 mg/L : infections à streptocoques et entérocoques
 - 20-30 mg/L : endocardites, infections osseuses et SNC
 - AUC/CMI > 400



- Dérivés semi-synthétiques des GP

- **Dalbavancine** (Xydalba®), Oritavancine (Tenkasi®)
 - Même mode d'action et spectre que GP
 - AMM : infections peau et tissus mous
 - EI :
 - Réactions d'hypersensibilité (choc anaph), réactions liées à la perfusion (redman syndrome)
 - élévation transaminases
 - Ne pas utiliser pendant la grossesse

Pharmacocinétique

Biodisponibilité nulle VO

Distribution tissulaire correcte (Teico>Vanco)
sauf LCR

Elimination rénale sous forme inchangée
(Cres)

Interactions MDC

Médicaments néphrotoxiques : **AmphoB,**
Tacrolimus,

Médicaments ototoxiques : **dérivés des**
platines

Diurétiques de l'anse : potentialisent la toxicité

Ciprofloxacine + Teicoplanine : ↘ du seuil
épileptogène

Molécules (DCI)

Streptomyces:
Vancomycine

Actinoplanes:
Teicoplanine

Mécanisme d'action

(1) **Liaison hydrogène** avec dipeptide
terminal **D-Ala-D-Ala** des
précurseurs du peptidoglycane

(2) **Encombrement** **stérique**
bloquant action des
transpeptidases : **inhibe étape**
pariétale

(3) **Inhibition** **synthèse** **paroi**
bactérienne

Effets Indésirables

- **Néphrotoxicité** : dose dépendante
- **Ototoxicité** : dose dépendante, à
prédominance cochléaire (vertiges, pertes
auditives)
- **Troubles hémato** : cytopénies rares

Vancomycine :

Teicoplanine :

RED MAN SYNDROME
réaction anaphylactoïde
Veinotoxicité
Nécrose tissulaire (IM/SC)

Hépatotoxicité si
ttt > 10 jr

Contre-Indications

Absolue :

Relatives :

Hypersensibilité

Grossesse
Allaitement

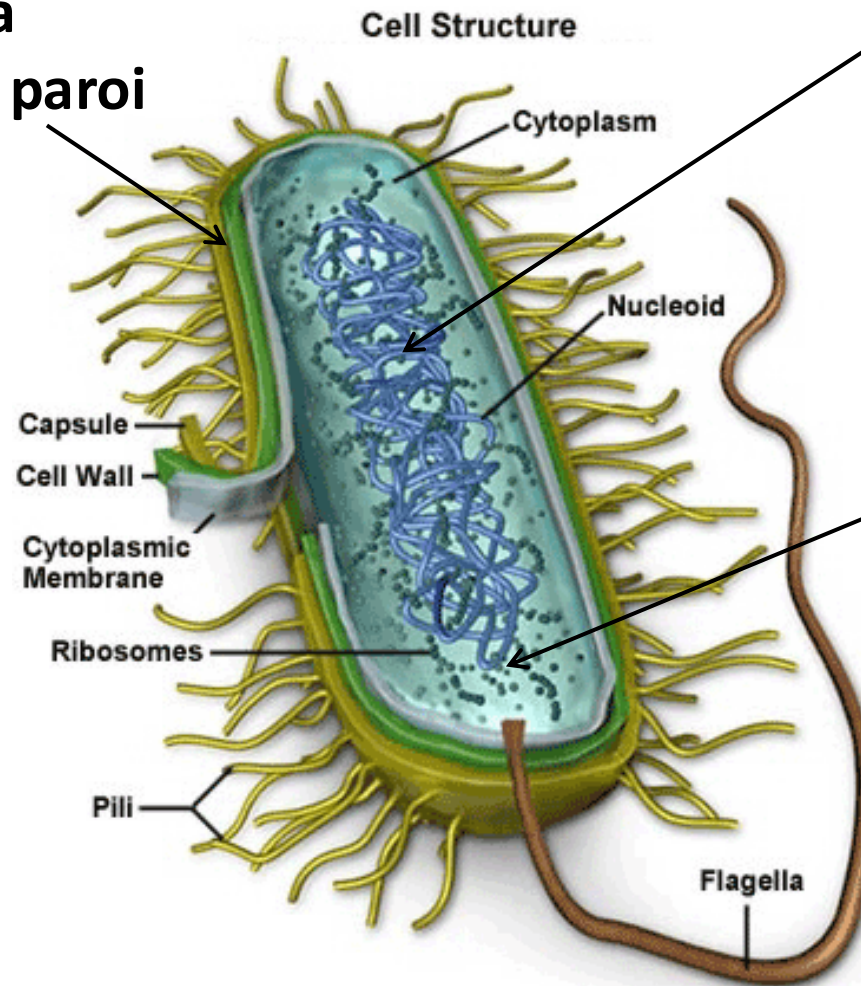
ITEM V.29

QUINOLONES



Inhibition de la synthèse de la paroi

Bêta-lactamines
Fosfomycine
Glycopeptides



Action sur l'ADN

Sulfamides
(Fluoro)quinolones

Inhibition de la synthèse des protéines

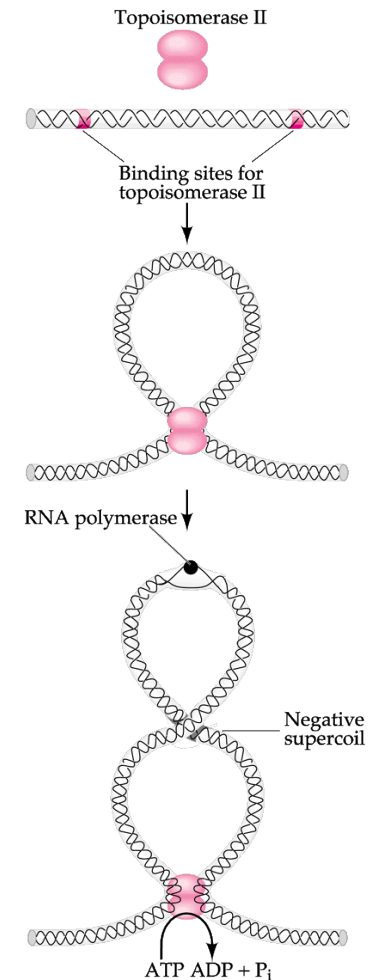
Macrolides
Rifampicine
Tétracyclines
Aminosides

A propos des fluoroquinolones, quelles sont les propositions exactes ?

-   Elles inhibent les topoisomérases de type II
-   Elles bloquent la synthèse du peptidoglycane
-   Elles induisent peu de résistances
-   Elles sont bactériostatiques

Action sur l'ADN bactérien

- Fluoroquinolones
 - Liaison aux topo-isomérases de type II
 - ADN gyrase et topo-isomérase IV
 - Bactéricidie rapide
- Sulfamides
 - Analogues structuraux acide p-aminobenzoïque
 - Inhibition d'une enzyme impliquée dans la synthèse des folates
 - Folates → acides nucléiques
 - Bactériostatiques



- Bactéricidie rapide
- Spectre large : entérobactéries, intracellulaires, SAMS
 - Ciproflo : pyo
 - Lévoflo et moxiflo : pneumocoque
 - Moxiflo: *M tuberculosis*
- Très bonne diffusion
 - Tissulaire (y compris os)
 - ds cellule → actives contre germes IC
 - Excellente biodisponibilité orale → **voie orale+++**
- Attention aux résistances

- Les fluoroquinolones ont de nombreux EI... lesquels ?

- Effets indésirables nombreux
 - Photosensibilisation → **éviter exposition solaire**, protection
 - Tendinopathies (rupture tendon d'Achille) → **attention activité**
 - Baisse du seuil épileptogène
 - Troubles du rythmes (rares, surtout avec la moxifloxacine)
 - Arthralgies, arthropathies (enfants++) → usage restreint
- Contre-indiquées pendant grossesse

Pharmacocinétique

Excellent biodisponibilité VO

Excellente diffusion (LCR, Os, tissulaire, humorale) sauf 1^e G

Métabolisme hépatique

Élimination rénale : Ofloxacin, Levofloxacin => adaptation poso

Partiellement biliaire pour les autres

Molécules (DCI)

Quinolones 1^e G : Acide nalidixique, Acide pipémidique, Fluméquine

Fluoroquinolones 2^e G :
Urinaires : Loméfloxacin, Norfloxacin
Systémiques : **Ofloxacin**, **Ciprofloxacin**

Fluoroquinolones anti pneumococciques (FQAP)

3^eG : **Levofloxacin**

4^e G : **Moxifloxacin**

Effets Indésirables

Photosensibilisation : tb cutanés par formation de RL : éviter UV pdt et +3jrs

Atteinte appareil locomoteur : arthralgies par lésions du cartilages, **tendinopathies**, myalgies

Tb neuro-psy : convulsions, céphalées, confusion, anxiété

Allongement du QT : torsades de pointe (Moxifloxacin)

Hypersensibilité : **sd de Lyell**, **sd Stevens-Johnson**, rash

Interactions MDC

Médicaments torsadogènes

Méthotrexate : toxicité par ↘ sécrétion tubulaire

Glucocorticoïdes : ↗ risque tendinopathies

AVK : ↗ INR

Anti-acides, fer : ↘ biodisponibilité

Mécanisme d'action

(1) **Gram -** : **inhib° Topoisomérase II (ADN gyrase)** : inhibe suenrroulement et refermeture ADN

Gram + : **inhib° Topoisomérase IV** : inhibe déroulement ADN

(2) **Inhibition synthèse/réplication ADN bactérien**

Contre-Indications

Grossesse et Allaitement

Déficit G6PD

Enfant < 15 ans

QUIZZ EN PAGAILLE



A propos de l'activité des pénicillines, quelles sont les propositions exactes ?

- 

 L'oxacilline est habituellement active sur les staphylocoques
- 

S. pneumoniae est habituellement sensible à l'amoxicilline
- 

 L'amoxicilline est habituellement active sur les entérobactéries
- 

 La pénicilline G est habituellement active sur *Treponema pallidum*

Parmis les ATB suivants, lesquels sont hématotoxiques ?

- ✓  Bêta-lactamines en traitement prolongé ou à forte dose
- ✓  Sulfamides
- ✓  Rifampicine Thrombopénies rares nécessitant l'arrêt définitif du traitement !
- ✓  Fluoroquinolones Dans le RCP mais vraiment pas spécifique...

Parmi les ATB suivants, lesquels peuvent provoquer des complications neurologiques ?

-   Roxithromycine
-   Céfotaxime à forte dose
-   Levofloxacin
-   Isoniazide

Les ATB suivants peuvent entraîner des hépatotoxicités :

- ✓  Isoniazide
- ✓  Erythromycine
- ✓  Télithromycine
- ✓  Pyrazinamide

Parmi les antibiotiques suivants, lequel (lesquels) présente(nt) une bonne diffusion intracellulaire ?

  Fluoroquinolones

  Rifampicine

  Aminosides

  Macrolides

Parmi les ATB suivants, lesquels sont actifs contre le SAMR ?

✓  Téicoplanine

✓  Ceftaroline

✓  Linézolide

✗  Oxacilline

Parmi les ATB suivants, lequel ne peut jamais être utilisé pour le traitement des infections à bacilles à Gram négatif?

-   Céfotaxime
-   Cotrimoxazole
-   Ofloxacine
-   Vancomycine

Parmi les ATB suivants, le(s)quel(s) est/sont inactif(s) sur *Mycobacterium tuberculosis* ?



Isoniazide



Moxifloxacin



Rifampicin



Amoxicillin

Parmi les ATB suivants, lesquels peuvent induire une ototoxicité ?

-   Gentamicine
-   Vancomycine
-   Daptomycine
-   Colistine

Quelles sont les propositions exactes ?

-   Le pivmecillinam est indiqué dans les infections urinaires
-   La vancomycine est indiquée dans la légionellose
-   L'amoxicilline est indiquée dans la méningite
-   La gentamicine est indiquée dans le sepsis

Parmi les antibiotiques suivants, lequel n'agit pas au niveau ribosomal ?



Levofloxacin



Télithromcycine



Tigécycline



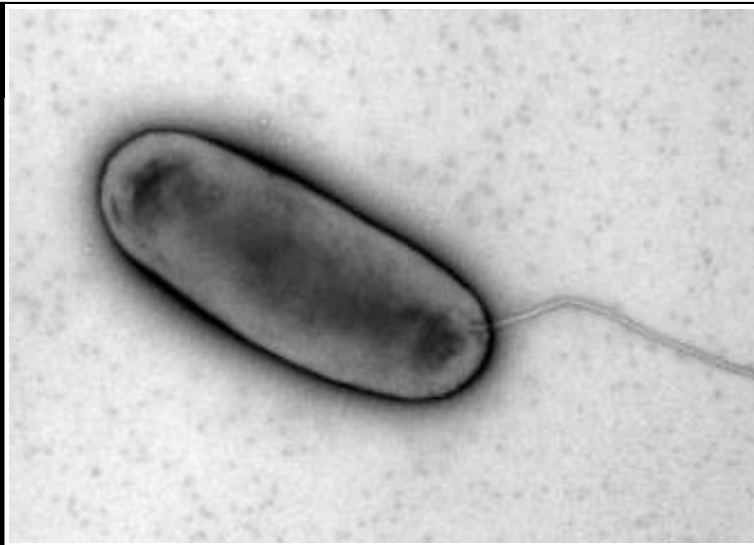
Amikacine

A propos des carbapénèmes, quelles sont les propositions exactes ?

-   Ils peuvent administrés par voie sous-cutanée
-   Ils ont un spectre très large
-   Ils sont administrés par voie orale
-   Ils peuvent être associés à des inhibiteurs de bêta-lactamases

LEGIONELLOSE





Legionella pneumophila [1,2]

- **Bacille, Gram négatif, Aérobie**
- Non capsulé, Non sporulé
- **Mobile** (ciliature monotriche)
- **Pathogène strict** obligatoire
- Développement **intracellulaire facultatif**
- 15 sérotypes antigéniques (**sérotyp 1** dans 90% des cas)

- **Habitat hydrique et hydrotellurique : réservoirs naturels** (eaux douces et sols humides) et **artificiels** (réseaux d'eau chaude, climatisations, saunas, fontaines, nébuliseurs, respirateurs).
- Responsable de **pneumonies communautaires** (90%) et nosocomiales (10%)
- Cas sporadiques ou foyers endémiques lors de pics saisonniers (été et automne).
- **Pas de transmission inter-humaine** : transmission par inhalation d'aérosols contaminés.
- Maladie à **déclaration obligatoire** à l'ARS [\[3\]](#)

Facteurs de risque [1]		
Liés l'hôte	Individuels	Sujet âgé, Tabagisme, Alcoolisme, Diabète, IRC, Comorbidités respiratoires, Immunodépression, Sexe masculin
	Collectifs	Réseaux d'eau collectifs, Tours aéro-réfrigérantes
Liés au pathogène		Inoculum important, Virulence, Durée d'exposition

Fièvre de Pontiac (forme non pneumonique d'infection à *Legionella pneumophila*) : incubation d'1 à 2 jours résultant en un syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, céphalées, myalgies) spontanément résolutif en 2 à 5 jours.

Légionellose	
(1) Phase initiale	→ Incubation 2 à 10 jours → Syndrome pseudo-grippal
(2) Phase d'état	→ Evolution rapide en Pneumonie Interstitielle Aiguë Fébrile → Parfois signes neurologiques (confusion, désorientation...) → Parfois signes digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)
(3) Complications	→ Insuffisance respiratoire → Rhabdomyolyse → Insuffisance Rénale Aiguë

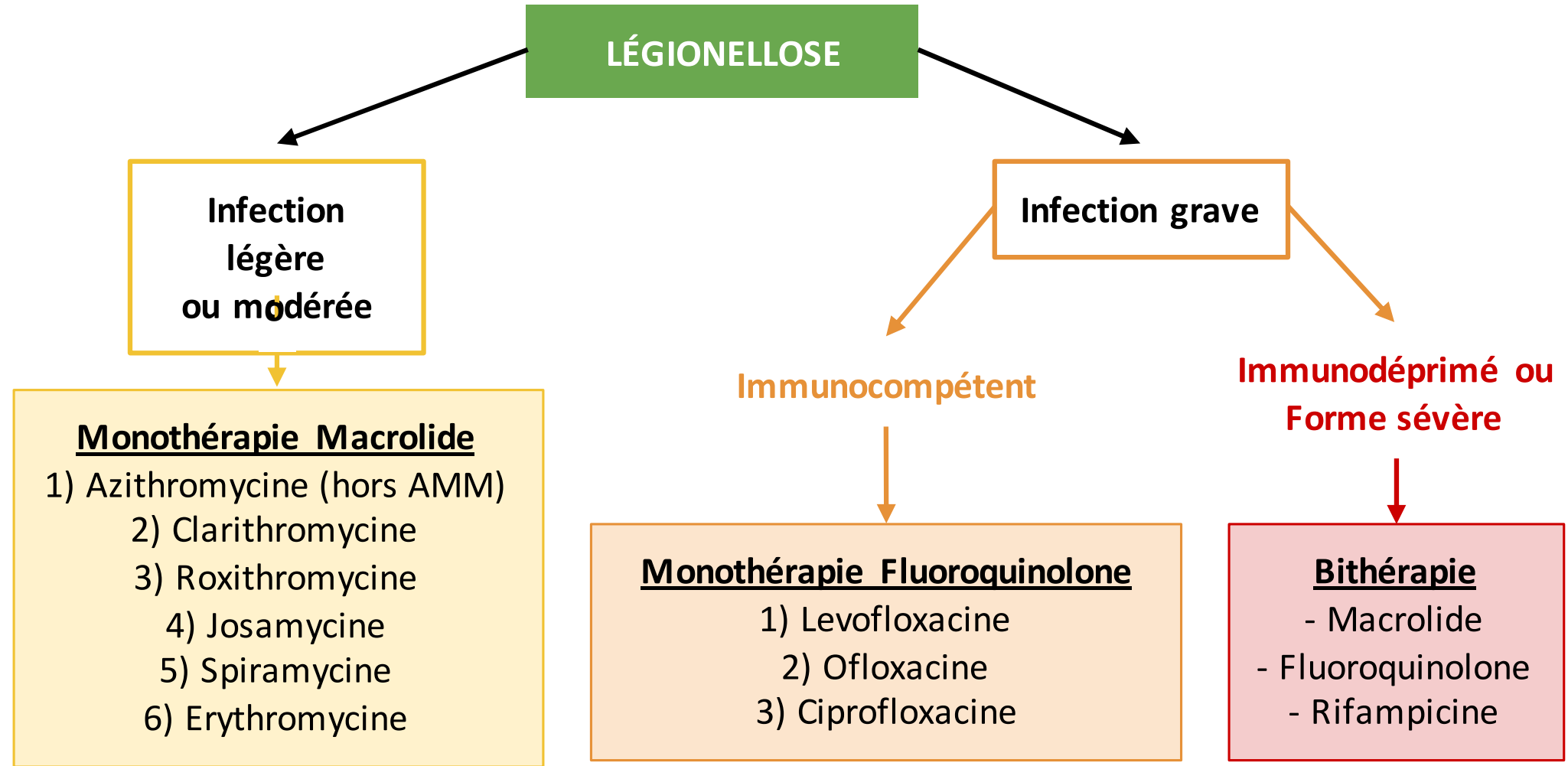
Légionellose à évoquer devant toute pneumopathie (car absence de spécificité radio-clinique) et plus particulièrement chez les sujets à risque, séjour thermal, présence de signes extra-thoraciques (digestifs, neurologiques, rhabdomyolyse...) ou en cas d'échec d'un traitement par β -lactamines actives sur le Pneumocoque.

Prélèvements
Liquide pleural ++ ou autres prélèvements pulmonaires (LBA, expectorations...) Hémocultures

Diagnostic direct	
Examen microscopique	Bacille, Gram négatif, Aérobie, Non capsulé, Non sporulé, Mobile
Antigénurie	Technique immunochromatographique ou ELISA Sensible, très spécifique et précoce (dès l'apparition des symptômes) → <u>Mais</u> ne détecte que le séroroupe 1
Immunofluorescence directe	Technique rapide Peu sensible mais spécifique → Détection de tous les sérogroupe
Culture	Culture systématique ++ (envoi de la souche au CNR) Gélose nutritive BCYE ± Antibiotique (élimine la flore oropharyngée) Lecture en 3 à 10 jours (lent) : colonies en verre fritté à reflets roses Identification des colonies par Spectrométrie de masse
PCR	Technique rapide, directement sur l'échantillon → Détecte tous les sérogroupe

Diagnostic indirect
Sérologie peu utile car séroconversion lente et peu spécifique (réactions croisées)

Recommandations de traitement (Posologies détaillées en 4.d)



Merci de votre attention !
Des questions ?

