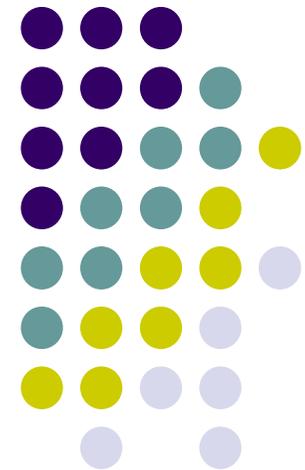


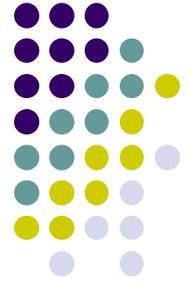
LES ANTIBIOTIQUES



Antibiothérapie IFSI

2012

Introduction



Antibiotique

= Agent de lutte contre les infections bactériennes

= substance capable de détruire (bactéricide) ou d'empêcher la croissance de micro-organismes (bactériostatique)

⇒ Nécessité de connaître le fonctionnement des bactéries pour mettre en évidence des cibles d'action des antibiotiques

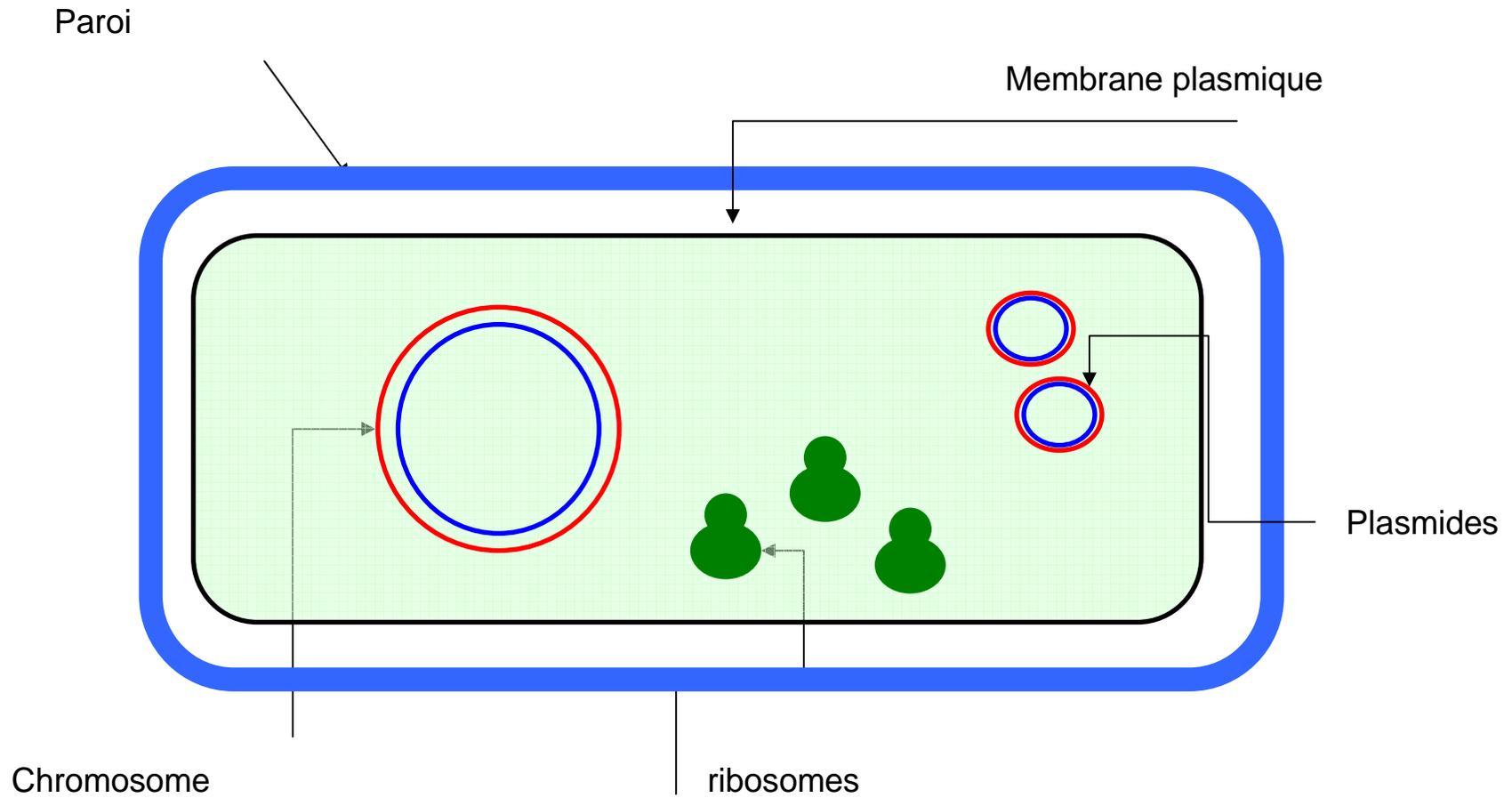
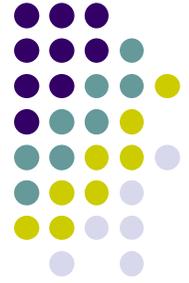
Antifongiques

= Agent de lutte contre les infections fongiques

Antiviraux

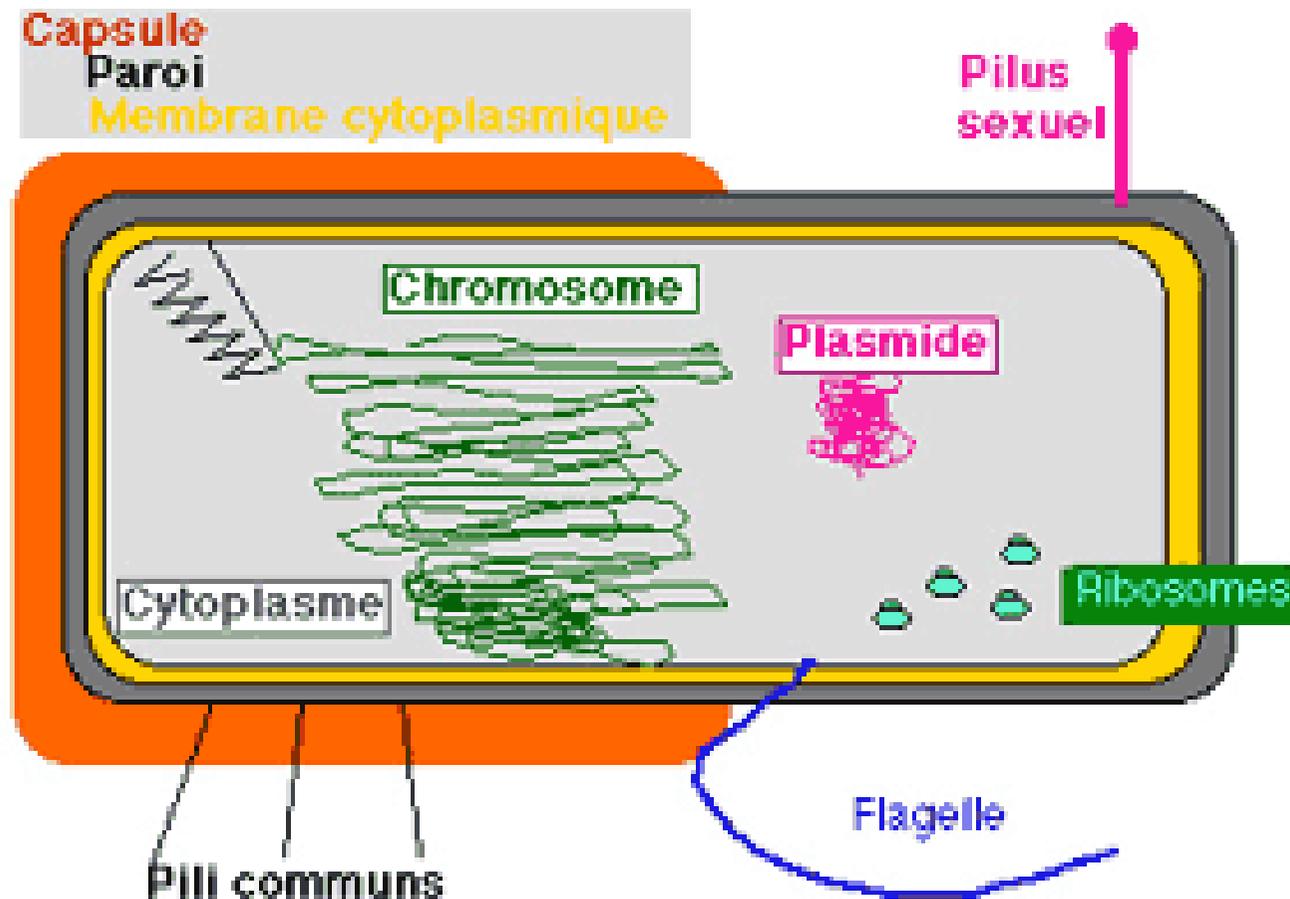
= Agent de lutte contre les infections virales (ex du VIH)

Structure des bactéries



1 Rappels de bactériologie

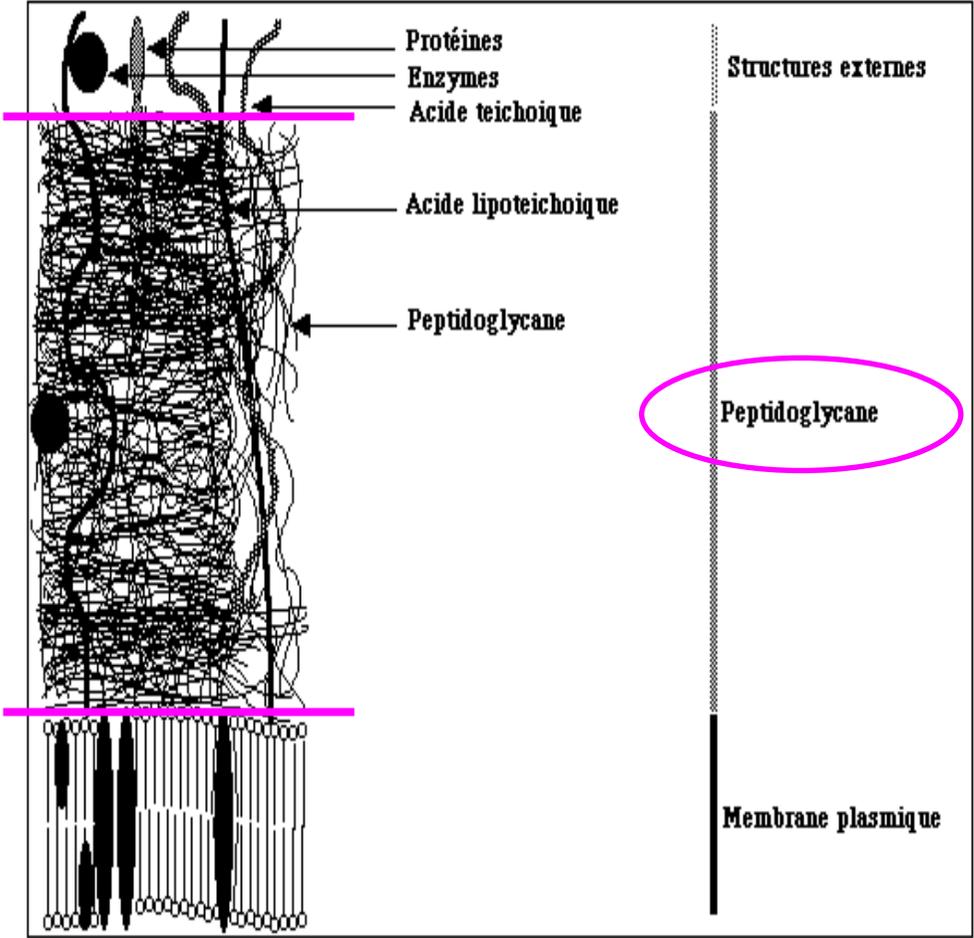
1.1 Structure des bactéries



PAROI DES BACTERIES

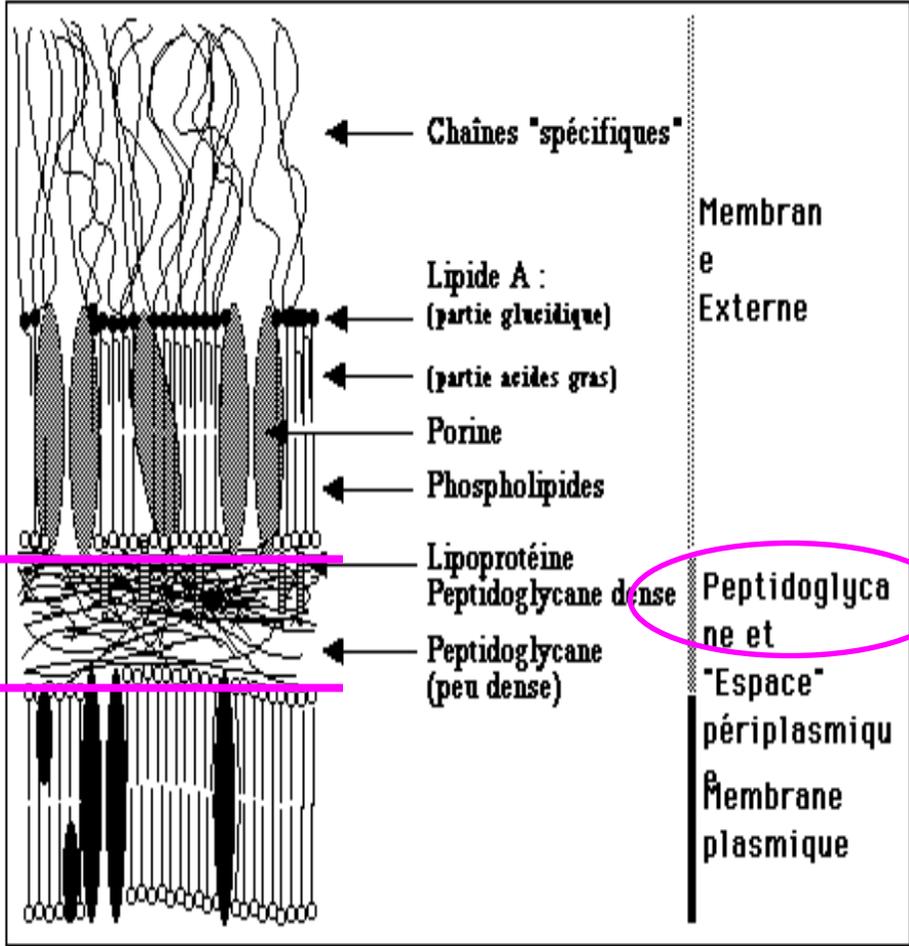


GRAM +



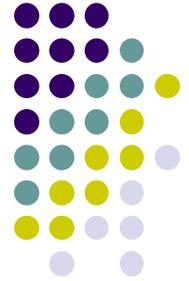
Coloration de Gram: violet

GRAM -



Coloration de Gram: rose

Effets des antibiotiques



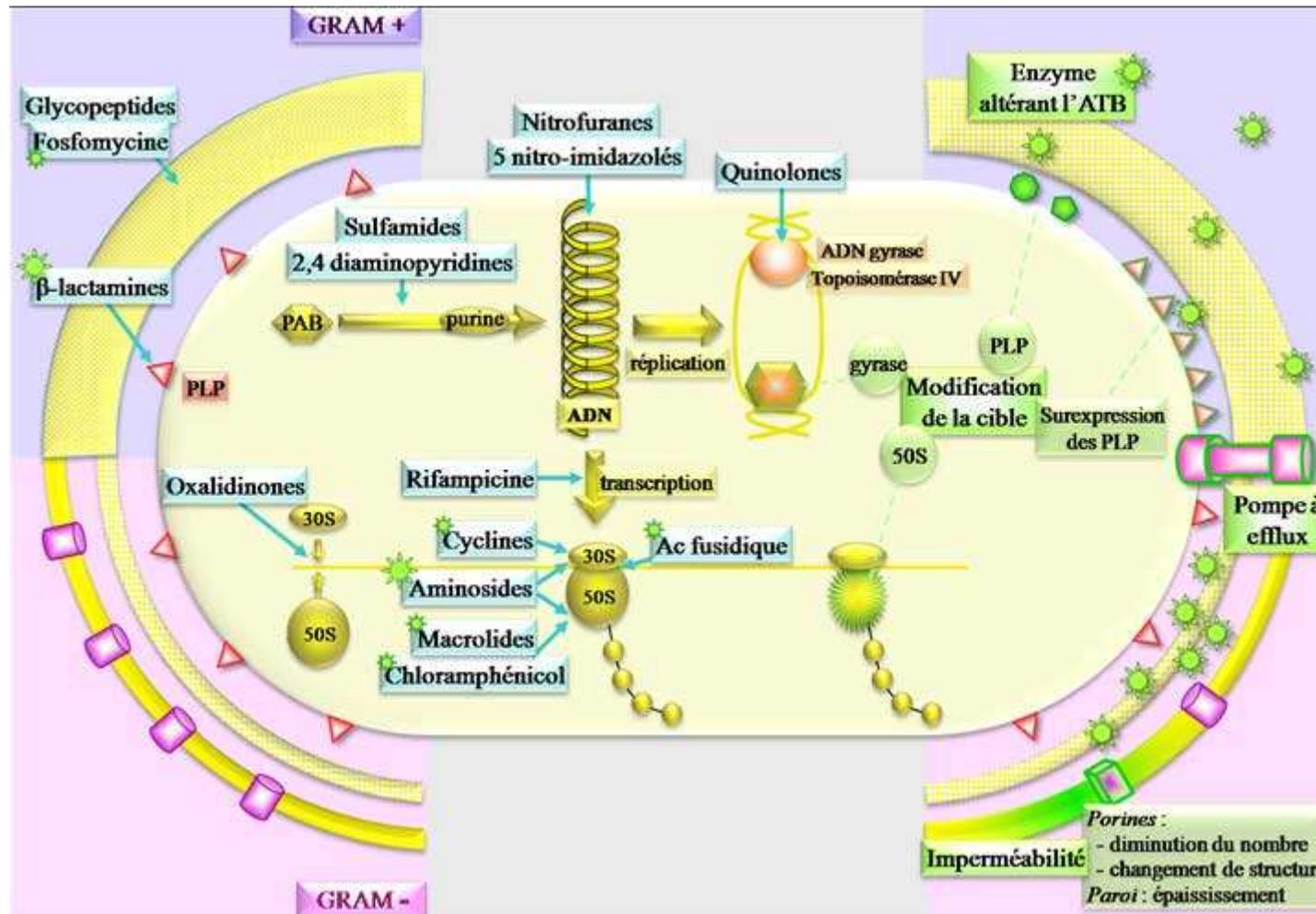
- Bactériostase = ralentissement de la croissance bactérienne (bactériostase partielle), pouvant aller jusqu'à l'arrêt de la croissance
 - CMI (Concentration minimale inhibitrice): concentration d'antibiotique qui entraîne une inhibition suffisante de la croissance pour être thérapeutiquement significative
- Bactéricidie = mortalité bactérienne
 - CMB (Concentration minimale bactéricide): concentration qui, après 24 heures de contact, ne laisse subsister que 0,01% de bactéries survivantes
- Effet post-antibiotique

Modes d'action des antibiotiques



- Antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi bactérienne:
 - β -lactamines
 - Glycopeptides
 - Fosfomycine
- Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines:
 - Aminosides
 - Macrolides
 - Tétracyclines
 - Rifampicine
- Antibiotiques agissant sur la synthèse de l'ADN:
 - Sulfamides et le triméthoprim
 - Quinolones
 - Rifampicine et les nitro-imidazolés
- Antibiotiques entraînant la destruction de la membrane cytoplasmique: polymixines

Mise en évidence des cibles des antibiotiques



Modes de résistance des antibiotiques



Modification
enzymatique

Phénomènes
d'imperméabilité

Défaut
d'affinité

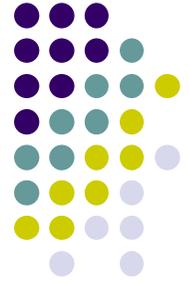
Phénomènes
d'efflux

Phénomènes d'imperméabilité



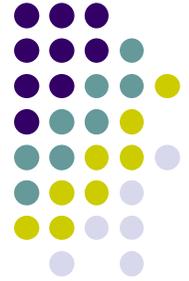
- Membrane externe (si existe): Gram-. Bicouche peu perméable aux molécules hydrophiles. Passage des atb par porines (hydrophiles, faible PM)
 - R^{ce} naturelle des Gram- vis à vis de pénicilline G, macrolides, glycopeptides (hydrophobes), moindre sensibilité du P_{yo} (nb réduit de canaux, 1% d'un E.coli)
 - R^{ce} acquise du P_{yo} à l'imipénem (diminution porine) ou aux aminosides
- Membrane cytoplasmique:
 - R des bactéries anaérobies strictes et anaérobies aérotoles (streptocoques) vis à vis des aminosides (transport actif nécessitant énergie)
 - R à la fosfomycine par modification des systèmes de transport (mutation chromosomique)

Phénomènes d'efflux



- Atb excrété vers l'extérieur avant de se fixer sur la cible
- Système impliquant: protéines de la mb cytoplasmique (transporteur) + protéine de la mb externe (canal d'excrétion) + protéine périplasmique
- R^{ce} naturelle:
 - Moindre sensibilité de *P. aeruginosa* vis à vis des aminosides
 - Staphylocoques vis à vis des quinolones
- R^{ce} acquise:
 - *E. coli* et Tétracyclines
 - *E.coli*, *P.aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et Quinolones
 - Staphylocoques et macrolides
 - *P.aeruginosa* et B lactamines

Défaut d'affinité



- Intervient au niveau de l'étape de reconnaissance de la cible
- R^{ce} naturelle:
 - Faible affinité de l'aztréonam pour les PLP des bactéries Gram+ et anaérobies strictes
 - Faible affinité des Quinolones pour l'ADN gyrase des staphylocoques
- R^{ce} acquise:
 - Staphylocoque et B-Lactamines (acquisition de matériel génétique codant pour une nouvelle PLP 2a, ayant une mauvaise affinité pour les BL)
 - Pneumocoque et pénicilline G (sensibilité 40%) par acquisition de gènes étrangers
 - Mutations chromosomiques du gène de l'ADN gyrase: moindre affinité pour les Quinolones (ppal mécanisme de résistances)

Résistance par modification enzymatique



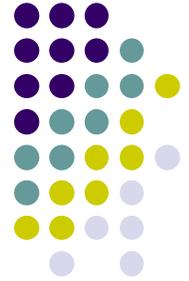
- Modification de l'antibiotique par des enzymes de la bactérie
- R^{ce} naturelle (phénotypes sauvages) :
 - Inactivation des β -lactamines par les β -lactamases qui détruisent le cycle β -lactame
 - Entérobactéries, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*:
 - EB de groupe II: lactamase inhibant les pénicillines (amino, carboxy, uréido)
 - EB de groupe III et IV, *Pseudomonas*: production de céphalosporinase
 - *Serratia marcescens* produit enzyme inactivant aminosides (genta, tobra, nétilmicine)
- R^{ce} acquise (acquisition de matériel génétique):
 - Résistance plasmidique:
 - Pénicillinases (Staphylocoques)
 - Pénicillinases de haut niveau et β -lactamases à spectre étendu (entérobactéries)
 - Enzymes inactivatrices des aminosides (genta, tobra, nétil, amikacine) retrouvées chez les Entérobactéries, *Pseudomonas*, Staphylocoques
 - Résistance par mutations chromosomiques du gène de la céphalosporinase naturelle (Gram-): céphalosporinase hyperproduite

Différentes familles d'antibiotiques



- BETALACTAMINES
- AMINOSIDES
- TETRACYCLINES
- ANTISTAPHYLOCOCCIQUES
- QUINOLONES
- MACROLIDES
- ANTIANAEROBIES

BETALACTAMINES



- Pénicillines
- Céphalosporines
- Pénèmes
- Monobactams
- (Inhibiteurs de bêtalactamases)

BETALACTAMINES

Mécanisme d'action



- **Inhibition de la synthèse du peptidoglycane** par inhibition des enzymes de synthèse ou PLP (protéines liant les pénicillines) de la paroi = substrat suicide (analogie structurale avec le dipeptide D-ala-D-ala)
- Activité **bactéricide lente temps-dépendante** ($C_{atb} > CMI$): formes filamenteuses, perte de sphéricité, autolysines, pression osmotique

BETALACTAMINES

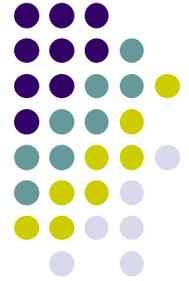
Résistance (1)



- Altération de la perméabilité des BG- possédant une membrane externe (diminution ou disparition de porines): Enterobactéries, *Pseudomonas*, *Haemophilus* et *Neisseria*.
- Modification de la cible:
 - Diminution de l'affinité du β -lactame vis-à-vis des PLP
 - Augmentation de la biosynthèse des PLP
 - Induction de nouvelles PLP de faible affinité pour l'antibiotiqueGram+: *S.aureus*, *S.pneumoniae*, Entérocoques
Gram-: *Haemophilus influenzae*, *N.gonorrhoeae*, *P.aeruginosa*
- Augmentation de l'efflux: expulsion de la pénicilline hors de la cellule
 - Transporteurs ATP-Binding Cassette (énergie de l'hydrolyse de l'ATP)
 - Transporteurs secondaires à gradient de protons ou d'ions sodiques

BETALACTAMINES

Résistance (2)



- Inactivation des bêtalactamines par synthèse d'enzymes (mécanisme le plus fréquent, surtout chez les G-):
 - **Pénicillinases:** benzylpénicillines, aminopénicillines, uréidopénicillines et carboxypénicillines
 - **Céphalosporinases:** C1G, certaines C2G, Pénig et aminopéni.
 - **BLSE:** modification des plasmides codant pour TEM et SHV

BETALACTAMINES

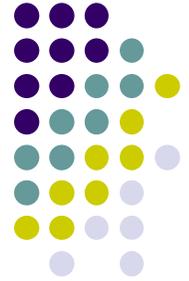
Effets indésirables



- **Problèmes allergiques** (couplage métabolite avec protéines): **réactions croisées entre pénicillines et dans 10% des cas entre pénicillines et céphalosporines**
 - Réactions immédiates (1ère heure): urticaire +/- prurit généralisé, œdème de Quincke ou choc anaphylactique
 - Réactions précoces (1ère – 72ème heure): urticaire
 - Réactions tardives (après 72h): fièvre et réactions cutanées (rashes érythémateux maculopapuleux, exanthèmes, toxidermie) pouvant être sévères (Stevens-Johnson) +/- signes viscéraux (DRESS syndrome)
- Plus rarement:
 - Troubles gastro-intestinaux, colite pseudo-membraneuse
 - Troubles hépatiques: ↑ Transaminases, Σ cholestatique, hépatite cytolytique
 - Troubles neurologiques
 - Troubles hématologiques (anémie hémolytique, leucopénies, thrombopénie)
 - Néphropathie, encéphalopathie hépatique (fortes poso IV chez l'IR), etc...

BETALACTAMINES

Les pénicillines



- Pénicilline G et Pénicilline V
- Pénicillines M
- Pénicillines A ou Aminopénicillines
- Aminopénicillines + Inhibiteurs de bêtalactamases
- Carboxypénicillines
- Uréidopénicillines

Pénicilline G et V



| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|----------------------|--|--------------------------|------------------------------|
| Pénicilline G | <i>benzylpénicilline sodique</i> | Pénicilline G | IM ou IV |
| Pénicilline V | <i>Phénoxy méthylpénicilline</i> | Oracilline | PO |
| Pénicilline G retard | <i>bénéthamine-pénicilline + benzylpénicilline sodique</i> | Biclinocilline | IM profonde stricte |
| | <i>benzathine-benzylpénicilline</i> | Extencilline | IM profonde stricte |

Pénicilline G et V

Indications



Pénicilline G: traitement de choix des infections à streptocoques sensibles, Clostridium perfringens et syphilis.

- Traitement de référence des **angines aiguës à streptocoques**. (ex Oracilline 2 à 3 M UI pendant 10 jours)
- **Pneumonie** franche lobaire aiguë à germes sensibles
- Erysipèle ; gangrène gazeuse
- **Endocardites** à certains **streptocoques**: fortes posologies +/- possibilité d'associer un aminoside en début de traitement. Durée du traitement: 15 jours à 6 semaines.
- **Méningite** à **méningocoque** ou **pneumocoque** (si CMI < 0,1 mg/l). Fortes posologies pour atteindre le LCR.
- Traitement de choix de la **syphilis** (formes IM à libération prolongée).
- Prophylaxie de l'érysipèle récidivant, des infections pneumococciques chez le sujet splénectomisé ou drépanocytaire, de la scarlatine chez le sujet contact.
- Traitement de choix pour la prévention du rhumatisme articulaire aigu (RAA).

Pénicilline M



| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|---------------|---------------------|--------------------------|------------------------------|
| Pénicilline M | <i>oxacilline</i> | Bristopen | PO, IM ou IV |
| | <i>cloxacilline</i> | Orbénine | PO, IM ou IV |

Pénicilline M

Indications



- **Infections à Staphylocoques sensibles**
- **Septicémie et endocardite** : posologie élevée (100 à 200 mg/kg/24h), association avec aminoside pendant les premiers jours, ou Fosfocine. Durée du traitement longue (4 à 6 semaines).
- **Infections cutanées** : en particulier, impétigo et plaies surinfectées après morsure d'animal (streptocoque A et staphylocoque).
- **Infections osseuses et ostéo-articulaires** : arthrite aiguë, ostéomyélite aiguë, spondylodiscite, ostéite aiguë ou chronique de l'adulte. En association avec FOS, RIF, FQ...
- **Antibioprophylaxie chirurgicale** : Indication en chirurgie plastique et reconstructrice, neurochirurgie, en alternative aux céphalosporines de 1ère ou de 2^{ème} génération.

Pénicilline A



| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|--|--|-------------------|-----------------------|
| Pénicilline A ou aminopénicillines | <i>amoxicilline</i> | Clamoxyl, Agam... | PO, IM ou IV |
| | <i>ampicilline</i> | Totapen... | PO, IM ou IV |
| | <i>bacampicilline</i> | Penglobe... | PO |
| | <i>pivampicilline</i> | Proampi... | PO |
| Aminopénicillines +inhibiteurs de bêtalactamases | <i>amoxicilline+acide clavulanique</i> | Augmentin, Ciblor | PO ou IV |
| | <i>ampicilline+sulbactam</i> | Unacim | PO, IM ou IV |

Péni A ou Aminopénicillines

Indications



- **Infections des voies respiratoires** : otite moyenne aiguë, bronchite aiguë et chronique, pneumonie communautaire ou à pneumocoque (S ou I), angine aiguë streptococcique.
- **Méningites purulentes** : Méningocoque, Pneumocoque, *Listeria monocytogenes*.
- **Infections urinaires** : Cystite aiguë, pyélonéphrite, bactériurie de la femme enceinte.
- **Endocardites bactériennes** : alternative à la Pénicilline G en ce qui concerne le traitement. Associé à aminoside. Surtout utilisées dans la prophylaxie de l'endocardite chez le sujet à risque.
- **Maladie de Lyme, érysipèle**
- **Eradication de H.pylori**
- **Infections digestives** : ampicilline proposée dans le cadre d'une shigellose, salmonellose ou diarrhée à E. coli (mais att!! existence de souches résistantes: on préfère une fluoroquinolone ou le cotrimoxazole).

Aminopénicillines + inhibiteurs de bêtalactamases



- **Restitution de la sensibilité** de souches devenues résistantes par production de pénicillinases ou bêta-lactamase (naturelle ou acquise)
- Espèces devenant habituellement sensibles: *SA*, *Klebsiella*, *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Shigella*, *H. influenzae*, gonocoque
- Pas d'efficacité contre les **céphalosporinases**
- Profils PK similaires. Diffusion LCR insuffisante: CI dans les infections méningées
- Effets indésirables plus nombreux: **effets digestifs (nausées, vomissements, diarrhées (jusqu'à 10% avec ac. Clav, + rares avec ampicilline+sulbactam), colites à C.difficile), rénaux (néphrite interstitielle aiguë), hépatiques (augmentation des transaminases, cholestase)**

Péni A + inhibiteurs BLase

Indications



- **Infections de la sphère ORL** (otite moyenne aiguë, sinusite aiguë, angine récidivante...). En raison de l'émergence de souches d'*Haemophilus* sécréteurs de pénicillinases et de pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline, ces associations constituent le traitement de choix à la dose de 80mg/kg/j.
- **Infections respiratoires basses** (abcès du poumon, pleurésies purulentes : traitement par voie parentérale pendant 4 à 6 semaines). On utilisera aussi ces associations en cas de pneumonies communautaires sur terrain fragilisé ou en présence de signes de gravité. Les germes intracellulaires responsables de pneumonies atypiques sont résistants à l'action des bêtalactamines.
- Salpingites et endométrites à chlamydia (+cyclines)
- Abscesses, phlegmon, cellulites, parodontites, infections de la peau ou des parties molles
- Infection du tube digestif

Carboxypénicillines



| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|---------------------|--|-------------------|-----------------------|
| Carboxypénicillines | <i>ticarcilline</i> | Ticarpen | IM ou IV |
| | <i>ticarcilline+acide clavulanique</i> | Claventin | IV |

Carboxypénicillines

Indications



- Infections graves à **Pseudomonas aeruginosa**, à **Proteus résistants aux aminopénicillines** et autres germes sensibles.
- **Infections urinaires d'origine exogène** (après sondage, explorations instrumentales) à *Pseudomonas aeruginosa* et autres germes sensibles à ces antibiotiques mais résistants aux aminopénicillines.
- Association possible avec un aminoside en début de ttt: synergie d'action et augmentation de la vitesse de bactéricidie.

Uréïdopénicillines



| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| Uréïdopénicillines | <i>pipéracilline</i> | Pipéracilline | IM ou IV |
| | <i>pipéracilline + tazobactam</i> | Tazocilline | IV |
| | <i>mezlocilline</i> | Baypen | IV |

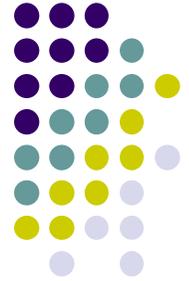
Uréïdopénicillines

Indications



- **Traitement en monothérapie ou en association avec aminosides des:**
 - **Infections sévères à germe sensible (surtout gram-): septicémies, pneumopathies, infections abdomino-pelviennes...**
 - **Episodes fébriles des patients neutropéniques** (une des principales indications de leur utilisation)
 - **Infections polymicrobiennes et abdominopelviennes** (parfois difficiles à documenter bactériologiquement)
- **Antibioprophylaxie en chirurgie colorectale, gynécologique ou urinaire**

BETALACTAMINES



- PÉNICILLINES
- CÉPHALOSPORINES
- PÉNÈMES
- MONOBACTAMS
- Inhibiteurs de bêtalactamases

BETALACTAMINES

Les céphalosporines



| | | | |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 1 ^{ère} génération | C1G orales | <i>céfaclor</i> | Alfatil, Céfaclor |
| | | <i>céftrizine</i> | Céfaperos |
| | | <i>céfadroxil</i> | Oracéfal, Céfadroxil |
| | | <i>céfalexine</i> | Céporexine, Kéforal, Cefacet |
| | C1G injectables | <i>cefradine</i> | Dexef, Kelsef, Zeefra |
| | | <i>céfapirine</i> | Céfaloject |
| | | <i>céfazoline</i> | Céfacidal, Céfazoline |
| | | <i>céfalotine</i> | Céfalotine, Kéflin |
| 2 ^{ème} génération | C2G orales | <i>céfuroxime axetil</i> | Zinnat, Cépazine |
| | C2G injectables | <i>céfuroxime</i> | Zinnat, Céfuroxime |
| | | <i>céfamandole</i> | Kéfandol, Céfamandole |
| | | <i>CEPHAMYCINES</i> | |
| | | <i>céfoxitine</i> | Méfoxin, Céfoxitine |
| | | <i>céfotétan</i> | Apacéf |
| 3 ^{ème} génération | C3G orales | <i>céfixime</i> | Oroken |
| | | <i>cefpodoxime proxétyl</i> | Orélox |
| | | <i>céfotiam hexétil</i> | Takétiam, Texodil |
| | C3G injectables | <i>céfotaxime</i> | Claforan |
| | | <i>ceftriaxone</i> | Rocéphine |
| | | <i>ceftazidime</i> | Fortum |
| | | <i>céfopérazone</i> | Céfobis |
| | | <i>ceftizoxime</i> | Céfizox |
| | | <i>céfotiam</i> | Takétiam |
| | | <i>céfépime</i> | Axépim |
| <i>cefpirome</i> | Cefrom | | |

Céfaclor, céfazoline (C1G)

Céfuroxime, céfamandole (C2G)

Céfotiam (C3G)

Céfotaxime, ceftriaxone (C3G injectables)

Cefixime, cefpodoxime (C3G orales)

Ceftazidime (C3G)

Cefsulodine ou Pyocéfal

Céfotétan*, céfoxitine* (C2G)

Céfépime, cefpirome (C3G voire « C4G »)

*céphamycines

COCCI G+



ENTEROBACTERIES

P. AERUGINOSA

**ANAEROBIES ET
ENTEROBACTERIES**

**ESPECES
HYPERPRODUCTRICES DE
CEPHALOSPORINASES**

**(Citrobacter, Enterobacter, Morganella,
Serratia)**

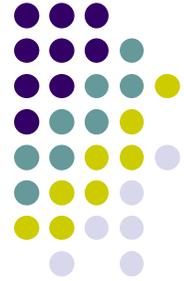
CEPHALOSPORINES

Effets indésirables



- **Hypersensibilité** (rash maculopapuleux, urticaire): 3 à 10%. Prudence si atcd d'allergie à la pénicilline.
- Troubles de l'hémostase: **hypothrombinémies** (effet antivitamine K-like) (céfamandole, céfotétan)
- Troubles **digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées, candidose, colites pseudomembraneuses (C3G) et pseudo-lithiase calcique (ceftriaxone))
- Néphrotoxicité (risque encéphalopathie métabolique si fortes poso chez l'IR), élévation des transaminases et phosphatases alcalines (C3G)
- Veinites, douleurs au point d'injection (anesthésique local pour l'IM)
- Effet antabuse, positivation du test de Coombs, faux positifs (glycémie, créatinémie)
- Précautions: incompatibilités physico-chimiques, apport sodique

Indications des Céphalosporines orales



- C1G:
 - Infections **respiratoires** hautes ou basses à Pneumocoque et Haemophilus influenzae non producteurs de bêtalactamase
 - Staphylococcies
 - Infections urinaires basses à E. coli, P. mirabilis et Klebsiella
- C2G et C3G:
 - Infections **ORL** et **pulmonaires** (pas en première intention)
 - Céfixime: infections urinaires basses, pyélonéphrites aiguës et urétrites gonococciques masculines

Indications des Céphalosporines injectables (1)



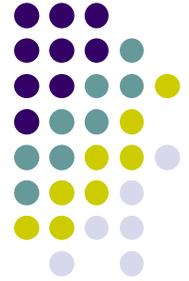
- **Infections communautaires graves traitées en milieu hospitalier**
 - C1G et C2G:
 - Céfazoline et Céfamandole: infections à Staphylocoques Méti S
 - Infections intra-abdominales, pelviennes, parties molles chez les diabétiques et pneumonie d'inhalation
 - C3G:
 - Céfotaxime et ceftriaxone: tt de référence des **méningites** bactériennes de l'enfant (H.infl, pneumocoque (dt S diminuée à Péni) et méningocoque)
 - **Pyélonéphrites** (entérobactéries en particulier E. coli résistant à l'amoxicilline) chez la femme (FQ chez l'homme)
 - Infections **pulmonaires** (entérobactéries ou H.inflenzae)
 - Infections **abdominales** et **pelviennes**, en association avec le métronidazole +/- aminoside. Tt des salpingites en première intention en association avec une FQ ou une tétracycline
 - **Endocardite** à strepto S non compliquée, récente(ceftriaxone + AG)

Indications des Céphalosporines injectables (2)



- **Infections nosocomiales à bacille Gram négatif**
 - C3G = atb à utiliser en première intention **toujours** en association avec un aminoside (synergie) ou une fluoroquinolone
 - Si forte incidence d'Acinétobacter, Enterobacter, souches de Pseudomonas ou Klebsiella productrices de bêtalactamases à spectre élargi: imipénème (Tiénam)
- **Aplasies médullaires:**
 - Première intention C3G ou uréidopénicilline + aminoside ou glycopeptide
- **Prophylaxie chirurgicale**
 - Céfamandole en chirurgie orthopédique, cardiaque, thoracique et vasculaire (staphylocoques)
 - Céphamycine (Céfoxitine et Céfotétan) en chirurgie digestive (anaérobies). C3G associée à métronidazole pour couvrir les anaérobies.

BETALACTAMINES



- PÉNICILLINES
- CÉPHALOSPORINES
- PÉNÈMES
- MONOBACTAMS
- Inhibiteurs de bêtalactamases

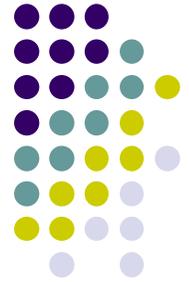
BETALACTAMINES

Les Pénèmes et Carbapénèmes



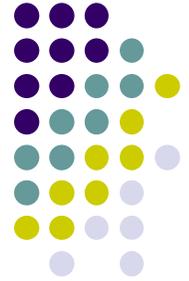
| DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|-------------------|--------------------------|------------------------------|
| <i>imipenem</i> | Tiénam | IM ou IV |
| <i>méropénème</i> | Méronem | IM ou IV |
| <i>ertapénème</i> | Invanz | IM ou IV |

Pénèmes et Carbapénèmes (2)



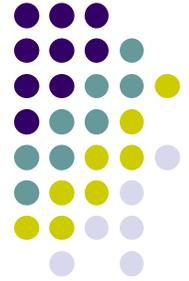
- Effets indésirables:
 - **Troubles digestifs** (surinfections et colonisations du fait du spectre élargi)
 - **Encéphalopathie** avec troubles de la conscience puis convulsions (att!! IR)
 - Néphrite interstitielle aiguë (adaptation poso si IR)
 - Foetotoxicité chez l'animal
- Indications:
 - Tienam et Meronem: tt de dernier recours en cas de résistance aux autres atb. Infections nosocomiales, à l'exclusion des méningites, à Acinetobacter, Entérocoques, mutants dérégulés stables résistants aux C3G et à l'aztréonam. En première intention quand pronostic vital en jeu.
 - Invanz: infections intra abdominales, pneumonies communautaires et infections gynécologiques

BETALACTAMINES



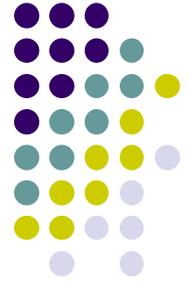
- PÉNICILLINES
- CÉPHALOSPORINES
- PÉNÈMES
- MONOBACTAMS
- Inhibiteurs de bêtalactamases

Monobactams



- Aztréonam ou Azactam®
- **Grande stabilité aux bêtalactamases** et spectre d'action limité aux **bactéries Gram négatif aérobies**. Activité probable sur des souches de Pyo résistantes à la ceftazidime et à l'imipénème
- Résorption digestive quasi nulle. Bonne diffusion cellulaire. Élimination urinaire essentiellement, un peu biliaire
- EI: cutanés allergiques, perturbation bilan hépatique
- Indiqué dans les infections sévères à germes sensibles (à l'exclusion des méningites)

BETALACTAMINES

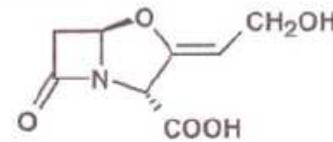


- PÉNICILLINES
- CÉPHALOSPORINES
- PÉNÈMES
- MONOBACTAMS
- Inhibiteurs de bêtalactamases

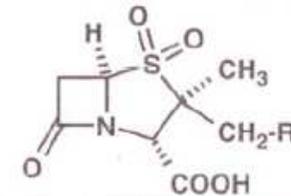
Inhibiteurs de bêtalactamases



- Associées à une pénicilline
 - Acide clavulanique
 - Sulbactam
 - Tazobactam

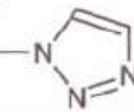


acide clavulanique



sulbactam

R = H

R = 

tazobactam

En association avec :
 - l'amoxicilline : Augmentin[®], Ciblor[®]
 la ticarcilline : Claventin[®]

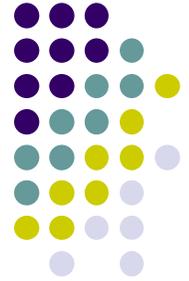
Sulbactam :
 - seul : Bétamaze[®]
 - en association avec l'ampicilline : Unacim[®]
 Tazobactam :
 - en association avec la pipéracilline :
 Tazocilline[®]

AMINOSIDES



| DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|----------------------|-------------------|-----------------------|
| <i>streptomycine</i> | Streptomycine | IM ou IV |
| <i>gentamicine</i> | Gentalline | IM ou IV |
| <i>tobramycine</i> | Nebcine | IM ou IV |
| <i>nétilmicine</i> | Nétromicine | IM ou IV |
| <i>dibékacine</i> | Débékacyl | IM ou IV |
| <i>sisomicine</i> | Sisoline | IM ou IV |
| <i>amikacine</i> | Amiklin | IM ou IV |
| <i>isépamicine</i> | Isépalline | IM ou IV |

AMINOSIDES



- Mécanisme d'action:
 - Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la fraction 30S des ribosomes bactériens
 - Bactéricidie intense et rapide (pas d'effet inoculum) + activité concentration-dépendante (dose initiale plus élevée) + effet post-antibiotique (tps et conc-dépendant), réduit chez les patients granulopéniques
 - Résistance naturelle des streptocoques (absence de transporteur actif, levée par association avec une BL qui ouvre la porte aux aminosides; résistance passive des anaérobies (pas de métabolisme oxydatif)

Mécanisme d'action



- Altération membranaire, trouble du métabolisme glucidique bactérien, certaine inhibition de la synthèse de l'ADN
- Pénétration de l'antibiotique:
 - Molécules très hydrophiles: traversent PG sans problème
 - Gram-: passage mb externe par porines
 - Passage mb plasmique par transporteurs spécifiques: mécanisme actif (source énergétique liée à chaîne transporteurs électrons)
 - Résistance:
 - Passive des bactéries anaérobies (pas de métabolisme oxydatif)
 - Naturelle des bactéries à métabolisme fermentatif (les streptocoques n'ont pas de transporteur actif): levée de la résistance par association avec une BL qui ouvre la porte aux aminosides

Effets indésirables (1)



- **Néphrotoxicité (<20%)**
 - Néphropathie tubulaire proximale aiguë réversible (accumulation dans le parenchyme rénal et libération d'enzymes lysosomales)
 - Insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée et cliniquement asymptomatique avec élévation de la créatininémie, 7-10 j après le début du tt. Polyurie, protéinurie, leucocyturie.
 - Gentamicine>tobramycine>amikacine>isépamicine>nétilmicine
 - Facteurs favorisants: âge, IR, surdosage, tt>10j, 2 inj/j, autres médicaments néphrotoxiques, natriurie et hypovolémie
 - Surveillance de la créatininémie et de la clairance tous les 5 à 7 j + concentrations résiduelles

Effets indésirables (2)



- Ototoxicité= toxicité cochléo-vestibulaire (atteinte du VIIIe paire de nerfs crâniens)
 - Atteinte vestibulaire précède l'atteinte cochléaire (vertiges et ataxie), régressive à l'arrêt du tt
 - Atteinte cochléaire (acouphènes) **irréversible** et inappareillable (survient en cours de tt ou plusieurs mois après l'arrêt), cumulative.
 - Facteurs de risque: personne âgées, insuffisants rénaux, administration intra-rachidienne, traitement ototoxique associé: surveillance de l'audiogramme tous les jours
 - Nétilmicine est la moins ototoxique

Effets indésirables (3)



- Effet curare-like
 - Action curarisante par inhibition d'acétylcholine lors d'administration intrapéritonéale de néomycine ou streptomycine au cours d'AG: blocage neuromusculaire
- Syndrome de malabsorption
 - Per os à dose élevée et en cure prolongée peuvent provoquer un syndrome de malabsorption avec stéatorrhée par atrophie villositaire
- Réactions cutanées allergiques et locales (douleur au point d'injection (IM), thrombophlébites (IV))

Précautions d'emploi



- Risque de nécrose en cas d'injection SC
- Voie IV directe contre-indiquée en raison du risque accru de blocage neuro-musculaire, de pics sériques toxiques
- Perfusion lente en 30 à 60 min
- Voie locale possible (intra-ventriculaire, aérosol)
- Pas plus de 10 j de tt
- Situations où l'on préfère utiliser 2 à 3 injections par jour: tt>7j, septicémie, infections à Staph, entérocoque, Pseudomonas, Serratia...



Contre-indications

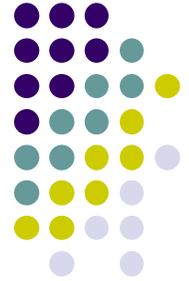
- Relatives:
 - Femme enceinte, sujet aveugle, nouveau-né et jeune enfant
- Absolues:
 - Allergie aux sulfites, aminosides
 - Myasthénie

Indications en milieu hospitalier



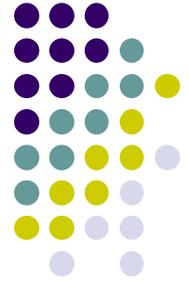
- Voie parentérale (en association)
 - Infections nosocomiales (pulmonaires, rénales, septicémiques): +/- BL ou FQ
 - Septicémies et endocardites à streptocoques: + péni G ou A (glycopeptide si allergie pénicilline)
 - Fièvre chez le neutropénique: + BL antipyo
 - Infections graves à Listeria: Genta + ampi
 - Infections abdomino-pelviennes: + atb anti-anaérobies
 - Infections sévères à Staphylocoques méti-S (+C1G ou Péni M) ou méti-R (+ vancomycine)
 - Mycobactérioses atypiques et nocardioses
 - Gonococcie aiguë (spectinomycine)

Indications en milieu hospitalier



- Voie locale
 - Voie orale
 - Néomycine per os: encéphalopathie hépatique, pullulations bactériennes et décontaminations digestives
 - Paronomycine: maladies parasitaires (amibiase intestinale, mambliaose et certaines helminthiases)
 - Voie intra-rachidienne:
 - Méningites ou ventriculites à germes multi-R
 - Autres voies:
 - Collutoires, collyres, pommades, ciments acryliques en chirurgie orthopédique

Mode d'emploi-Posologie



- 3 à 15 mg/kg/j (IM, IV), 0,6mg/kg en intrarachidien (1 injection/48h)
- Perfusion lente (60 min)
- 1 à 3 injection/j (tendance à **l'injection unique** chez le sujet normorénal non neutropénique < 65 ans)

QUINOLONES



- Antibactériens de synthèse apparus en 1962
- Dérivés de la quinoléine et de la naphthyridine
- Evolution:
 - 1ère génération: entérobactéries
 - 2ème génération (FluoroQ): élargissement au Staph méti-S, Pyo, germes intracellulaires. Meilleure activité antibactérienne et très bonne biodisponibilité
 - 3ème génération (sparfloxacin ou Zagam): élargissement aux streptocoques et pneumocoques (retirée du marché)

QUINOLONES



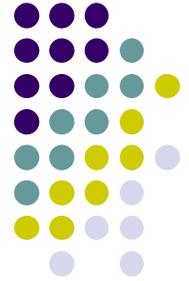
| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|------------------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 1ère génération | <i>acide nalidixique</i> | Négram | PO |
| | <i>acide pipémidique</i> | Pipram, Pipram fort | PO |
| | <i>acide oxolinique</i> | Urotrate | PO |
| | <i>fluméquine</i> | Apurone | PO |
| 2ème génération | <i>ofloxacin</i> | Oflocet, Monoflocet | PO ou IV |
| | <i>ciprofloxacin</i> | Ciflox, Uniflox | PO ou IV |
| | <i>lévofloxacin</i> | Tavanic | PO ou IV |
| | <i>moxifloxacin</i> | Izilox | PO |
| | <i>péfloxacin</i> | Péflacine, Péflacine monodose | PO ou IV |
| | <i>norfloxacin</i> | Noroxine | PO |
| | <i>énoxacin</i> | Enoxor | PO |
| | <i>loméfloxacin</i> | Logiflox | PO |

Mécanisme d'action



- Inhibition de la réplication de l'ADN: action sur la sous-unité A de l'ADN gyrase des Gram- (topo-isomérase II) et de l'ADN topo-isomérase de type IV (Gram+)
- Bactéricidie rapide, concentration-dépendante, même sur les bactéries quiescentes
- Effet inoculum + effet post-antibiotique

Effets indésirables (1)



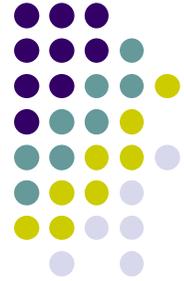
- Troubles **digestifs** dose-dépendants (douleurs abdominales, nausées, vomissements et diarrhées): administration au cours du repas
- Troubles neuro-psychiques (somnolence, excitation psychique, céphalées, troubles visuels, convulsions, vertiges, fatigue, réactions psychotiques...)
- Eruptions cutanées:
 - réactions allergiques (érythème, prurit, urticaire, rash, voire syndrome Lyell et Stevens Johnson (cipro et moxiflo)
 - **phototoxicité** (loméfloxacin ++)
- Manifestations articulaires: **tendinites** achilléennes souvent bilatérales (peflo>oflo,norflo et cipro), myalgies et arthralgies (arrêt du tt). Risque > chez les sujets âgés, prise de corticostéroïdes et insuffisants rénaux.

Effets indésirables (2)



- Troubles hépatiques (hépatites cytolytiques ou cholestatiques, augmentation transaminases, PAL et bilirubinémie avec moxiflo et cipro)
- Troubles hématologiques (anémie hémolytique en cas de déficit en G6PD, thrombopénie, leucopénie)
- Troubles néphrologiques (ciprofloxacine et cristallurie en cas d'urines alcalines, néphropathie tubulo-interstitielle chez les sujets âgés)
- Troubles cardiaques (moxifloxacine et allongement QT)
- Perturbations des organes sensoriels: altérations goût et odorat (oflo), troubles visuels (halos colorés)
- Réactions allergiques: choc anaphylactique et œdème de Quincke.
- Surdosage; vomissements, diarrhées, hémolyse, convulsion et confusion mentale. Lavage gastrique, intubation, assistance respi et diazepam)

Contre-indications



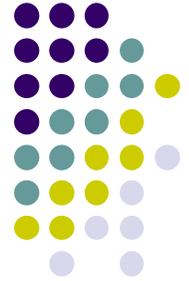
- Antécédents de tendinopathie (sauf Q1G)
- Allergie aux quinolones
- Déficit G6PD (sauf cipro, loméflo, moxiflo et norfloxacin)
- Exposition aux UV
- Grossesse et allaitement, et enfants de moins de 15 ans
- Période de croissance chez l'enfant (sauf ofloxacin et ciprofloxacine en cas de suppuration bronchique à Pseudo dans la mucoviscidose)
- Epilepsie (énoxacin, lévofloxacin, ofloxacin, péflo IV)
- Patient ayant un allongement du QT, bradycardie, atcd trouble du rythme, insuffisant hépatique, IR, hémodialysé (moxifloxacin)
- Association théophylline (énoxacin)

Indications (1)



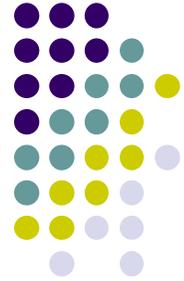
- Q1G: infections urinaires basses à germes sensibles (sauf Pyo, Acinetobacter, entérocoque)
3 à 7 jours
- Q2G: pas nécessairement en 1ère intention, et en association pour élargir le spectre et/ou augmenter l'activité bactéricide sur des germes difficiles à éradiquer (Groupe KES, Acinetobacter Pseudomonas aeruginosa, Entérocoques) avec aminoside ou bêtalactamine additive ou synergique sur les Gram- (Pyo)

Indications (2)



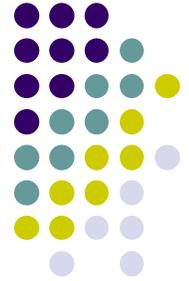
- Infections urinaires
 - Basses non compliquées: tt de 3 à 5 jours en 2 prises (Norflo, Péflo, Oflo, Ciprofloxacine) ou tt minute (1 dose de Péfloxacine 800mg)
 - Compliquées: hommes, pyélonéphrites aiguës, nosocomiales à *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas* (Péflo, Oflo, Ciprofloxacine 10 à 15 j ± aminoside)
 - Prostatites aiguës (FQ ± aminoside ou BL en début de tt, 4 semaines) ou chroniques (4 à 8 semaines)

Indications (3)



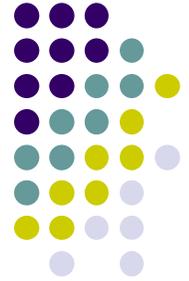
- Maladies sexuellement transmissibles
 - Gonococcie: tt minute des infections non compliquées et localisées (urétrites, anorectites, pharyngites, cervicites)
 - Chancre mou (*Haemophilus ducreyi*): 3 j (cipro, oflo)
 - Infections génitales non gonococciques: infections à *Chlamydia trachomatis* (Ofloxacine et Ciprofloxacine 7j alternative à la doxycycline) **PEFLOXACINE ET NORFLOXACINE INEFFICACES SUR UREAPLASMA UREALYTICUM, GARDNERELLA VAGINALUS, TREPONEMA PALLIDUM**

Indications (4)



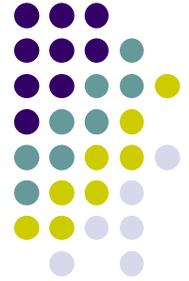
- Infections gastro-intestinales
 - Diarrhées aiguës bactériennes: *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio spo*, *Yersinia enterocolitica*. Norfloxacin 5j; Peflo, oflo et cipro 3 à 7 j.
 - Fièvre typhoïde: *S typhi* et *paratyphi*. Oflo ou cipro 5 à 10 j
 - Autres infections intra-abdominales: ascites infectées chez les cirrhotiques, angio-cholites, péritonites, abcès...alternative aux uréïdopénicillines ou C3G en association avec un atb actif sur les anaérobies

Indications (5)



- Infections ostéo-articulaires (ostéomyélite, ostéite chronique, spondyldiscite, infection sur prothèse...)
 - **Bonne diffusion osseuse**= tt de premier choix
 - Péflo et ofloxacine dans les infections à Staphylocoques
 - Ciprofloxacine dans les infections à Pseudomonas
 - ± associat° BL, aminoside ou antistaph (risque de résistance)
- Infections sphère ORL
 - Ciprofloxacine dans les otites externes à *P.aeruginosa*
 - *Moxifloxacine* dans les sinusites bactériennes aiguës documentées

Indications (5)



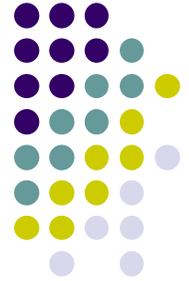
- Infections nosocomiales
 - En fonction de l'antibiogramme et en association
- Infections à germes intracellulaires
 - Pas d'avantage significatif par rapport aux molécules de ref
- Infections à mycobactéries
 - Ofloxacin dans les cas de tuberculose à germe multirésistant

Indications (6)



- Infections broncho-pulmonaires:
 - Surinfections des BPCO: ofloxacine et ciprofloxacine en 2ème intention
 - Pneumopathies communautaires: oflo, cipro, peflo, lévo et moxifloxacine, 7 à 15j dans 3 cas
 - Pneumopathies atypiques
 - Légionelloses
 - Pneumopathies aiguës, sévères chez les éthyliques ou immunodéprimés,
En association avec atb actif sur le pneumocoque +/- anaérobies
 - Pneumopathies nosocomiales
 - Mucoviscidose: surinfections bronchiques à *P.aeruginosa*. Oflo ou cipro à forte posologie pendant 2-3 semaines (cures d'antibiothérapies en alternant les atb)

Indications (6)



- Infections sphère ORL
 - Ciprofloxacin dans les otites externes à *P.aeruginosa*
 - *Moxifloxacin* dans les sinusites bactériennes aiguës documentées
- Infections broncho-pulmonaires:
 - moxifloxacin (IZILOX):
 - exacerbations aiguës de bronchite chronique, pneumonies communautaires, à l'exception des formes sévères, sinusites aiguës bactériennes correctement documentées.
 - Actif sur pneumocoque, *M.pneumoniae*, *Chlamydia*
 - Levofloxacin (TAVANIC):
 - Pneumonies communautaires, (prostatites, maladie du charbon)
 - Actif sur pneumocoque, *M.pneumoniae*, *Chlamydia*

MACROLIDES



| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|----------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------|
| en C14 | <i>érythromycine</i> | Ery, Logécine... | PO ou IV |
| | <i>roxithromycine</i> | Rulid, Claramid | PO |
| | <i>dirithromycine</i> | Dynabac | PO |
| | <i>clarithromycine</i> | Naxy, Zéclar | PO |
| en C15 | <i>azithromycine</i> | Zithromax, Azadose | PO |
| en C16 | <i>josamycine</i> | Josacine | PO |
| | <i>spiramycine</i> | Rovamycine, Spiramycine | PO ou IV |
| | <i>midécamycine</i> | Mosil | PO |
| en association | <i>érythromycine + sulfafurazole</i> | Pédiazole | PO |
| | <i>spiramycine + métronidazole</i> | Rodogyl | PO |
| kétolides | <i>télithromycine</i> | Ketek | PO |
| lincosamides | <i>lincomycine</i> | Lincocine | PO, IM, IV |
| | <i>clindamycine</i> | Dalacine | PO, IM, IV |
| synergistines ou streptogramines | <i>pristinamycine</i> | Pyostacine | PO |
| | <i>quinupristine+dalfopristine</i> | Synercid | IV |
| | <i>virginiamycine</i> | Staphylomycine | PO |

Apparentés
aux
macrolides

Effets indésirables



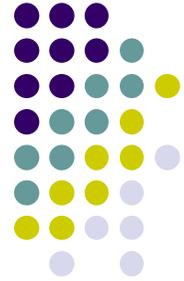
- Très bonne tolérance:
 - Troubles digestifs: nausées, douleurs abdominales, vomissements (érythromycine), colites pseudo-membraneuses par dysmicrobisme intestinal
 - Troubles hépatiques: augmentation des transaminases avec risque **d'hépatite sévère** en particulier avec l'érythromycine dans 2-3%
 - Allergies: rashes, fièvre, hyperéosinophilie
 - Hypoacousies, vertiges (roxithromycine)
- Formes injectables d'érythromycine: Ototoxicité dose-dépendante et troubles du rythme lors de perf trop rapides en cas de pathologie cardiaque sous-jacente
- Inhibiteurs des cytochromes P450: interactions avec les médicaments à métabolisme hépatique et risque de surdosage. CI avec les dérivés de l'ergot de seigle.
- Risque de survenue de torsades de pointe: CI de l'érythromycine avec l'astémizole et la terfénadine.

Indications (1)



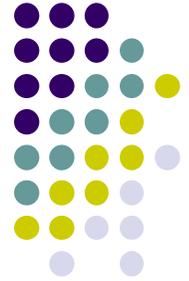
- Essentiellement utilisés en ambulatoire (infections communautaires)
- Place en milieu hospitalier dans le tt de certaines infections opportunistes au cours du sida (mycobactérioses atypiques)
- Infections ORL et broncho-respiratoires
 - Infections ORL: angine **strepto A**, angines présumées streptococciques ou à Mycoplasma pneumoniae ou Chlamydia pneumoniae, **en cas d'allergie à la péni** et dans les infections à Haemophilus et pneumocoque (efficacité aléatoire). NB: pas tt de choix des sinusites et otites (faible activité sur H.influenzae et émergence de pneumocoques résistants) mais 2ème intention (Pediazole® dans les otites de l'enfant)
 - Pneumopathies atypiques supposées à Mycoplasma, Legionella, Chlamydia (1ère intention). SI échec: Péni G ou A
 - Surinfection de BPCO
 - **télithromycine** (KETEK): pneumonies communautaires, exacerbations aiguës des bronchites chroniques, sinusites aiguës, angines/pharyngites, dues au streptocoque β hémolytique du groupe A (alternative aux bêta-lactamines)

Indications (2)



- Maladies sexuellement transmissibles
 - Pouvoir de pénétration intra-cellulaire
 - Infections à gonocoque
 - Urétrites, prostatites, salpingites à Chlamydia trachomatis (alternative aux tétracyclines si allergie ou grossesse)
 - Chancres mous
 - Syphilis primaire ou secondaire (alternative à la pénicilline)
- Infections digestives
 - Erythromycine = tt choix des infections intestinales à Campylobacter jejuni
 - Ulcères gastro-duodénaux à Helicobacter pylori (clarithromycine 500mgx2 +AMX ou métronidazole +IPP 7j)
- Prophylaxie méningites à Méningocoque en cas de CI de la rifampicine, toxoplasmose femme enceinte: spiramycine

Indications (3)



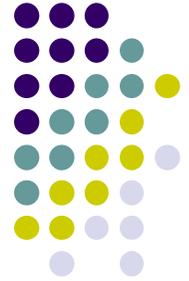
- Infections cutanées
 - Acné juvénile très inflammatoire ou étendue (tt « Starter » per os de 1 à 2 mois): érythromycine (voie locale ou générale)
 - Infections à Streptocoques ou Staphylocoques: Érysipèle, Impétigo, surtout en cas d'allergie à la pénicilline
- Infections stomatologiques
 - Spiramycine-métronidazole (Rodogyl)= tt référence
- Infections à Mycobactéries
 - Sauf azithromycine et dirithromycine
 - Clarithromycine réservée aux traitements curatifs des infections à Mycobacterium avium chez les patients VIH

Lincosamides



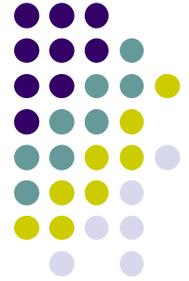
- Spectre d'activité antibactérienne: **tous les germes anaérobies à Gram négatif, staphylocoques méti-S** et les **streptocoques**. Meilleure activité que les macrolides sur le Staphylocoque doré et sur certains anaérobies tels que Bacteroïdes fragilis.
- Clindamycine per os: résorption excellente (> 90%) et non influencée par les aliments, contrairement à la lincomycine. Bonne diffusion tissulaire notamment au niveau **osseux** mais faible dans le LCR. Passage transplacentaire et lait maternel. Élimination biliaire sous forme active.
- Antibiotiques actuellement moins utilisés en raison du risque de colite aiguë pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* nécessitant l'arrêt immédiat du traitement et en raison de la commercialisation d'autres familles antibiotiques actives sur la flore anaérobie (nitro-imidazolés) et aussi sur les bacilles Gram négatif.
- Utilisés dans le traitement prophylactique ou curatif de la toxoplasmose associés à la Pyriméthamine chez les patients atteints de sida en cas d'allergie à la Sulfadiazine.

Lincosamides: indications



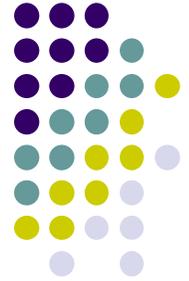
- En cas d'allergie à la pénicilline: Strepto + Staphylo
- Gangrène streptococcique (associé BL)
- Infections osseuses (SAMS)
- Utilisés dans le traitement prophylactique ou curatif de la toxoplasmose associés à la Pyriméthamine chez les patients atteints de sida en cas d'allergie à la Sulfadiazine.

Synergistines



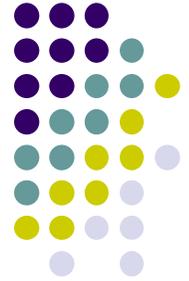
- Mélange d'au moins 2 composés, A et B agissant en synergie (la fixation du composé A favorise la fixation du composé B, ce qui expliquerait en partie la synergie et l'effet non plus bactériostatique mais bactéricide)
- Excellente **activité** sur les **Staphylocoques**, même méticilline résistant, les Pneumocoques et Haemophilus influenzae
- Résorption digestive moyenne, diffusion tissulaire excellente sauf LCR, élimination biliaire
- Association déconseillée avec macrolides, lincosamides ou chloramphénicol/ Synergie avec aminosides, rifampicine, vancomycine, fluoroquinolones, acide fusidique.

Synergistines: indications



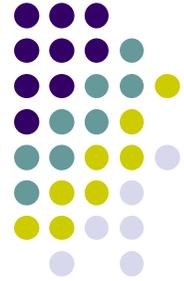
- Infection cutanée à Staph ou strepto
- Infection ostéo-articulaire à SA (en relais et association++)
- Exacerbation de BPCO (en cas d'allergie péni, amox reste la référence)
- Sinusite aiguë en cas d'allergie péni (mais action sur Haemophilus??)
- Infection stomato en cas d'allergie BL
- Urétrite à C. trachomatis (théorique)
- Prophylaxie endocardite infectieuse (en cas d'allergie et en alternative à clindamycine)
- Pas d'indication dans les infections digestives ou urinaires

KETOLIDES: télithomycine



- Dérivé érythromycine: affinité ribosomes augmentée, limite l'efflux, stabilité en milieu acide
- Spectre des macrolides, plus actif sur Haemophilus, reste actif sur Pneumocoque et Strepto A (quelle que soit la résistance aux autres atb dt macrolides classiques)
- Pas d'influence prise alimentaire, pas d'adaptation posologique
- 800mg/j en 1 prise, 5 à 10 jours
- EI: torsades de pointe (interactions++), hépatites sévères...

TETRACYCLINES



- Deux groupes:
 - Tétracyclines naturelles (Oxytétracycline et Tétracycline base):
mauvaise tolérance digestive, 6 prises/j
 - Tétracyclines hémisynthétiques (Doxycycline et Minocycline):
meilleure tolérance digestive, 1 à 2 prises/j
- Inhibition de la synthèse protéique bactérienne ARN-dépendante par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. Capacité de concentration intracellulaire par mécanisme de transfert transmembranaire actif
- **Bactériostatiques** (minocycline également bactéricide)
- Spectre d'action devenu assez étroit (émergence des résistances plasmidiques), intérêt dans le tt des germes **intracellulaires** (Brucella, Chlamydia)
- Résistance: Staphylocoque méti-R, Pseudomonas aeruginosa, Serratia, Acinetobacter...

TETRACYCLINES



DCI

Nom de spécialité

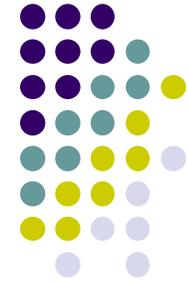
**Voie
d'administration**

| | | | |
|-------------|---------------------|---|-----------|
| orales | <i>doxycycline</i> | Vibraveineuse, Granudoxy, Doxy | PO |
| | <i>minocycline</i> | Mynocine, Minolis | PO |
| | <i>lymécycline</i> | Tétralysal | PO |
| | <i>tétracycline</i> | Tétracycline | PO |
| | <i>métacycline</i> | Physiomycine | PO |
| injectables | <i>tigécycline</i> | TYGACIL | IV |
| | | | |

Glycylcylcines

TETRACYCLINES

Effets indésirables



- Troubles **digestifs** (surtout 1ère génération): nausées, vomissements, diarrhées, brûlures épigastriques. Parfois ulcérations oesophagiennes avec la forme orale.
- Troubles hépatiques (augmentation transaminases)
- Effets cutanés: phototoxicité, allergies
- Atteinte des dents et des phanères: risque de coloration brune par formation d'un complexe tétracycline-calcium (chélate). Atteinte in utero possible.
- Allergie (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke), **photosensibilisation**,
- Toxicité vestibulaire (Minocycline): vertiges (précoces), ataxie
- Néphrotoxicité (sauf doxycycline)
- Troubles hématologiques exceptionnels

TETRACYCLINES

Indications (1)



- **Pneumopathies atypiques:** en 2ème intention après échec BL
 - Fièvre Q (*C burnetii*)
 - Ornithose (*C psittaci*)
 - Infection à *Chlamydia pneumoniae*
 - Mycoplasmosse (*Mycoplasma pneumoniae*)

NB: efficacité médiocre sur Légionnelles.

- **Infections uro-génitales**
 - Urétrites et cervicites à *Chlamydia trachomatis* (1^{re} intention). Salpingite: doxy+flagyl.
 - *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*
 - Gonococcies (pas en 1ère intention); Syphilis (en cas d'allergie à la pénicilline)

TETRACYCLINES

Indications (2)



- **Anthropozoonoses**
 - Brucellose (1ère intention de la brucellose aiguë: doxycycline 200mg/j + rifampicine 900mg/j 6 semaines)
 - Yersiniose, Tularémie; Pasteurellose, Trachome, Choléra (300mg doxycycline)
 - Spirochetose: Borreliose (Lyme), leptospiroses; Rickettsioses
 - Prophylaxie du paludisme en région de forte résistance (doxy 100mg/j) ou tt du palu (doxy 200mg/j+quinine 5 à 7j)
- Acné polymorphe juvénile (1ère intention, minocycline), rosacée (doxycycline)

CONTRE-INDICATIONS

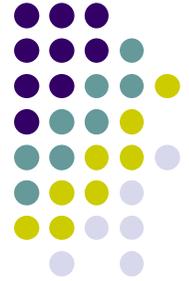
- ◆ **Hypersensibilité**
- ◆ **Femme enceinte, allaitement**
- ◆ **Enfant de moins de 8 ans**
- ◆ **Insuffisance rénale (sauf doxycycline)**
- ◆ **Exposition au soleil et aux UV pendant le traitement**

GLYCYLCYCLINE: tygécycline



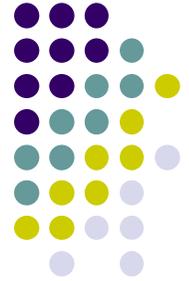
- Nouvelle cycline à large spectre qui échappe aux deux mécanismes principaux de résistance (protection ribosomale et efflux) sauf pour *Pseudomonas*.
- Pas de résistance croisée entre la tigécycline et la plupart des classes d'antibiotiques.
- Efficacité conservée sur les souches multi-R (SAMR, entérobactéries BLSE).
- Cet antibiotique est utilisé en milieu hospitalier dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous et des infections intra-abdominales compliquées.
- Ils sont Voie IV, VD 500 à 700L, T1/2 37 à 72heures
- EI: similaires à ceux des tétracyclines, avec en particulier des effets digestifs (nausées, vomissements et colite pseudomembraneuse).
- utile pour les infections sévères, pas en première intention , coût élevé (100€/j)

ANTISTAPHYLOCOCCIQUES



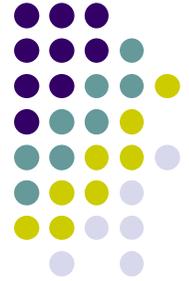
- GLYCOPEPTIDES
- FOSFOMYCINE
- ACIDE FUSIDIQUE
- RIFAMPICINE
- LINEZOLIDE
- DAPTOMYCINE

GLYCOPEPTIDES



| DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|---------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| <i>vancomycine</i> | Vancocine, Vancomycine | Perfusion IV stricte |
| <i>teicoplanine</i> | Targocid | IM, IV directe ou perfusion lente |

GLYCOPEPTIDES



- Vancomycine et teicoplanine, réservées à l'usage hospitalier pour les infections à bactéries Gram+ multi-résistantes, en particulier le *Staphylocoque méti-R*
- Spectre d'action:
 - Bactéries Gram positif
 - Bactéries aéro-anaérobies facultatives (*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Bacillus* et *Rhodococcus equi*)
 - Bactéries anaérobies strictes (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*)
- Synergie bactéricide avec aminosides, fosfomycine, imipénème et céphalosporines

GLYCOPEPTIDES

Mécanisme d'action



- Action principale sur la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne des bactéries G+ en phase de multiplication
- Activité bactéricide lente temps-dépendante (24-48h)
- Au moins 2 mécanismes d'action distincts reconnus (protection vis-à-vis des résistances)
 - Diffusion dans le peptidoglycane et fixation sur le D-Ala-D-Ala du disaccharide pentapeptide fixé au lipide du transport et encore lié à la mb cytoplasmique: **inhibition de l'action des transpeptidases et des transglycosylases**
 - Inhibition de l'allongement et réticulation du PG: arrêt de la croissance et bactéricidie
 - Inhibition de la synthèse de l'ARN
 - Rôle sur la mb cytoplasmique (augmentation perméabilité)

Effets indésirables Vancomycine



- **Phlébite**, endoveinites (13%): produit irritant pour les veines
- **Hypersensibilité**: réactions pendant ou juste après l'injection IV:
 - Hypotensions sévères avec arrêt cardiaque, réactions anaphylactoïdes après administration trop rapide
 - « Red man syndrome » ou syndrome de la nuque rouge, avec érythème cou et épaules, angoisse, dyspnée, démangeaisons (libération d'histamine): préconiser perfusion >60min
- **Toxicité auditive** dose-dépendante (acouphènes, surdité): rare en l'absence de surdosage ou d'autres ototoxiques
- **Néphrotoxicité**: rare qd administré seule, devient fréquente lors de l'association à un aminoside ou en cas de surdosage. Surveillance taux sériques, adaptation poso fonction clairance, chez sujet âgé et insuffisant rénal.
- **Troubles hématologiques** (hyperéosinophilie, neutropénie, thrombopénie): réversibles (NFS + plaquettes pdt 1er mois de tt)
- Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées)

Effets indésirables

Teicoplanine



- Mieux tolérée que la vancomycine
- Réactions immuno-allergiques exceptionnelles
- Phlébites rares
- Élévation transaminases, vertiges
- Contre-indication chez la femme enceinte et allaitante ainsi que chez le nouveau-né

GLYCOPEPTIDES

Indications

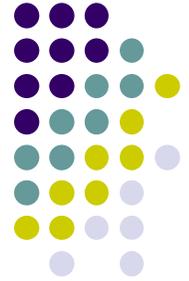


Utilisés en association dans un but synergique au cours des:

- Infections sévères à **Staphylocoques dorés** ou **Staphylocoques coagulase négatif résistants à la méticilline** (activité supérieure de la vanco) ou en cas d'allergie à la pénicilline
- Infections sévères à **SAMS** chez les sujets **allergiques aux Bêta-lactamines**
- Infections sévères à **bactéries Gram positif** : strepto, entérocoques (teico++), certaines souches de pneumocoques (méningite à PSDP: C3G + Vanco)
- Tt empirique des épisodes fébriles chez les patients neutropéniques
- **Colite pseudomembraneuse à Clostridium difficile** (2ème intention) si échec du métronidazole. Vanco per os (125 à 500 mg /6h, 7 à 10 j)
- Prophylaxie endocardite infectieuse (si allergie BL)
- **En particulier infections pulmonaires, ostéoarticulaires, septicémies et endocardites**

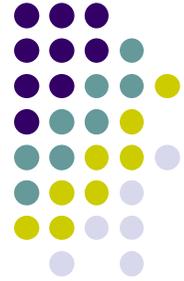
GLYCOPEPTIDES

Posologies



- Vancomycine
 - 30 à 40 mg/kg/j en 2 perf lentes
 - Dosage: pic entre 30 et 50mg/l, résiduelle entre 10 et 15mg/l (20 à 30 pour les infections osseuses et endocardites), dosage > 10 CMI
- Teicoplanine
 - 6 12 mg/kg ttes les 12h 5 fois de suite puis 6 à 12 mg/kg/j
 - Dosage idem vanco

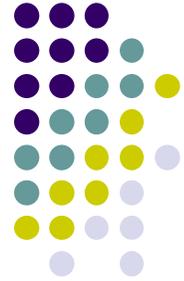
FOSFOMYCINE



- Atb bactéricide d'accompagnement (**toujours en association**), réservé à l'usage hospitalier
- Formes:
 - Sel disodique: voie IV (Fosfocine)
 - Fosfomycine-trometamol: per os (Monuril)
- Dérivé d'acide phosphonique: acide L-cis 1-2-époxy-propyl-phosphonique (groupement époxyde déterminant pour l'activité antibactérienne)
- Actif sur les **Staphylocoques multi-résistants** et certaines infections à **Gram négatif** (*E.coli*, *Salmonella*, *Proteus*, *Haemophilus*, *Naesseria meningitidis*)

FOSFOMYCINE

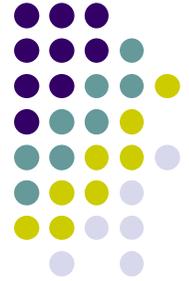
Mécanisme d'action



- Activité bactéricide « temps-dépendante »
- **Inhibition de la 1ère étape de synthèse du peptidoglycane: substrat d'une pyruvate transférase intervenant dans la synthèse du peptidoglycane. Action intracytoplasmique (pénétration dans la bactérie par transport actif)**
- Résistances:
 - naturelle de *Bacteroides fragilis* (absence du système de transport des glycérophosphates)
 - acquise chromosomique par mutation sur l'un des systèmes de transport (Résistance à haut niveau), plus rarement de l'enzyme cible, voire modifiant le taux d'AMP cyclique
 - Acquisée plasmidique plus rare (infections à *Serratia*, *Klebsiella*, *Staphylocoques*)

FOSFOMYCINE

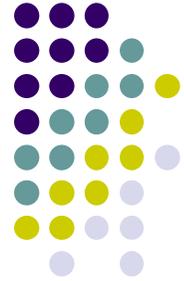
Effets indésirables



- **Veinite** si la solution de perfusion n'est pas assez diluée ou perfusion trop rapide
- Apport très important de **sodium** (10g/j) pouvant entraîner des désordres électrolytiques: oedèmes, troubles de la vigilance, hypokaliémie et risque d'alcalose métabolique
- Allergie très rare

FOSFOMYCINE

Indications



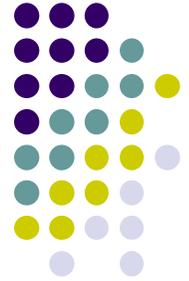
- Synergie d'action avec les BL, aminosides, colistine, glycopeptides et FQ/ Antagonisme avec la Rifampicine ou acide fusidique
- Traitement des **infections à Staphylocoque en milieu hospitalier** en association avec une molécule antistaphylococcique:
 - **Méningites, ventriculites et infections ostéo-articulaires** (ostéomyélites, spondylodiscites, sacro-iléites, arthrite)
 - **Infections nosocomiales à Staph résistant à l'oxacilline** (synergie avec oxacilline ou céfotaxime)
- **Infections neuroméningées ou ostéoarticulaires** non staph dues à entérobactéries ou Pseudomonas
- Traitement minute de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans (association avec le trométamol)

ACIDE FUSIDIQUE



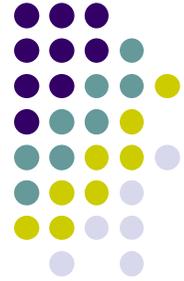
- Atb **bactériostatique** utilisé dans les infections à Staphylocoques
- Inhibition de la synthèse protéique par fixation sur le facteur d'élongation EF-G et blocage de la synthèse protéique.
- Spectre étroit: bactéries **Gram+** (Staph oxa-S ou oxa-R), CG+ anaérobies, *Nocardia*, corynébactéries, bacilles anaérobies G+ (*Clostridium*), *Neisseria*, *Legionella* et *Haemophilus*
- Résistance:
 - Naturelle des bacilles Gram- (entérobactéries, *Pseudomonas*): imperméabilité non spécifique de leur paroi
 - Acquisée par mutation chromosomique du facteur d'élongation (baisse d'affinité de la cible)
 - Pas de résistance croisée avec d'autres atb
 - En F, 5 à 10% de Staph dorés R, 15 à 20% pour les Staph coag-
 - **Association** aux BL, Fosfomycine, FQ et Glycopeptides, voire Rifampicine Macrolides, Aminosides et cotrimoxazole (antagonisme possible) pour éviter l'émergence de résistance

Effets indésirables



- Voie orale:
 - Troubles digestifs (10%): épigastralgies, nausées, vomissements, diarrhées
- Voie parentérale:
 - Phlébites superficielles ou veinite (dilution dans 250ml minimum, perfusion de 2 h au moins)
 - Hépatites, réversibles à l'arrêt du traitement, avec ictères (hyperbilirubinémie)
 - Anomalies hématologiques

Indications



- Infections à **Staphylocoques** (en particulier nosocomiales):
 - localisation **ostéo-articulaires, cutanées et bronchopulmonaires** (méningées et urinaires exclues)
 - Surinfections des patients atteints de mucoviscidose en association avec l'oxacilline (ou cloxacilline) ou rifampicine

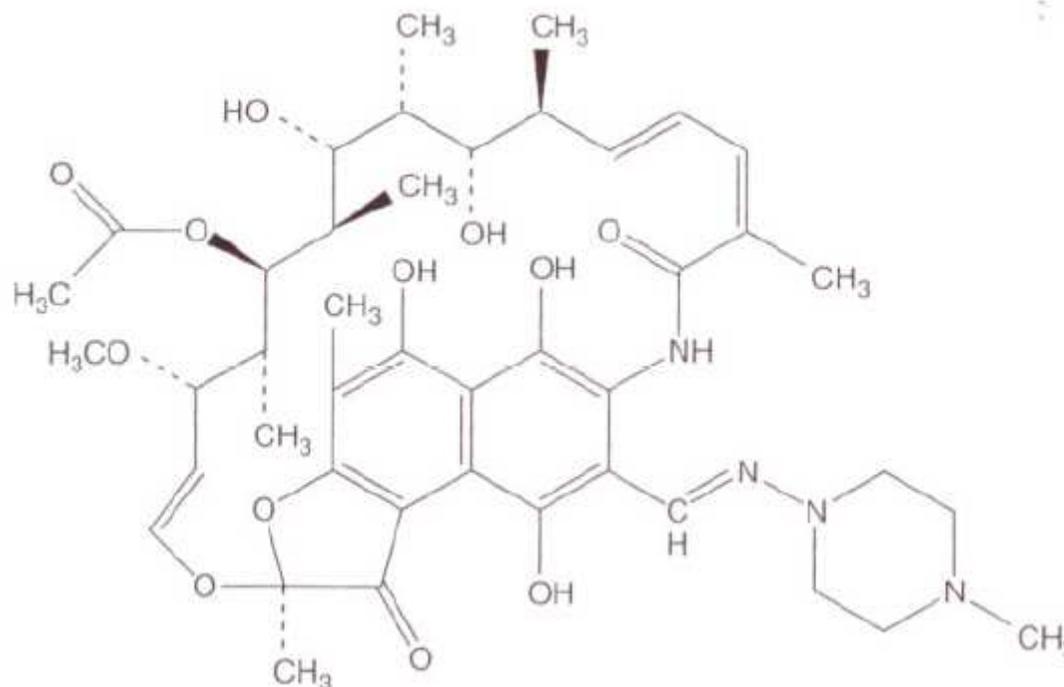
CONTRE-INDICATIONS

- **insuffisance hépatique**
- **grossesse et allaitement**
- **infections urinaires staphylococcique (diffusion dans le parenchyme rénal mais pas d'élimination dans l'urine)**

RIFAMPICINE



- Famille des Rifamycines
- Longue chaîne aliphatique reliant deux noyaux aromatiques dont un cycle quinone



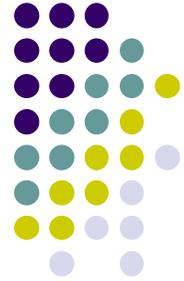
RIFAMPICINE



- Voie orale ou parentérale (Rimactan ou Rifadine)
- Action bactériostatique par **blocage de la synthèse des acides nucléiques**: fixation sur l'ARN polymérase-ADN dépendante et inhibition de synthèse de l'ARN bactérien.
- Spectre d'activité:
 - Gram+: **Staphylocoques** (*S.aureus* et *S.epidermidis*) en particulier sur certains Staph méti-R et Streptocoques (entérocoques inconstamment sensibles), Mycobactéries du groupe de la tuberculose
 - Faible activité sur les Gram-, sauf *Haemophilus*, *Neisseria*, *Legionella* et *Brucella*. Mauvais passage au travers de la mb externe (hydrophobicité ++)
- Résistance par mutation chromosomique possible chez la plupart des bactéries: taux de mutation élevé nécessitant une association à autre antibiotique.

RIFAMPICINE

Pharmacocinétique



- Absorption rapide et presque totale per os, modifiée par alimentation (prise hors des repas).
- **Bonne** diffusion tissulaire dans os, poumon, foie, rein. Passage LCR faible (seulement en cas de méningite). Pénétration à l'intérieur des cellules.
- Métabolisme hépatique (lipophilie++)
- Elimination par voie biliaire à 80% (cycle entéro-hépatique), et urinaire (20%). $T_{1/2} = 3$ à 4h

RIFAMPICINE

Effets indésirables



- Troubles digestifs: nausées, vomissements
- Hépatotoxicité: potentialisation de la toxicité des autres médicaments associés (isoniazide)
- Allergie: éruptions cutanées et prurit
- Troubles hématologiques (thrombopénie, anémie hémolytique, leucopénie)
- Coloration rouge des sécrétions (urines, larmes), selles.
- **!! INDUCTEUR ENZYMATIQUE** (diminution de l'efficacité des médicaments associés)
- Passage placenta et lait, action tératogène chez l'animal à dose élevée (mais prescription possible chez la femme enceinte aux doses usuelles: **supplémenter en VitK pdt dernier mois de grossesse**)

RIFAMPICINE

Indications



- Infections graves bactéries sensibles:
 - Infections **staphylococciques** en particulier localisations **osseuses** et **cérébrales**: endocardites et ostéomyélites à Staphylocoques (dont résistants à la méticilline)
 - Infections sévères à legionella (+FQ ou érythromycine)
- Chimio prophylaxie des méningites à méningocoque dans l'entourage d'une personne atteinte (48h) ainsi que des méningites à Haemophilus
- Tuberculose: avec d'autres antituberculeux
- Mycobactériose à mycobactérie sensible
- Lèpre, brucellose

LINEZOLIDE



- Antibiotique hétérocyclique de la classe des oxazolidinones, RH (Zyvoxid® PO/IV 600mg)
- Inhibe de façon sélective la synthèse des protéines bactériennes par fixation sur le ribosome bactérien (partie 23S de la sous-unité 50S) et empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S (réplication de l'ADN)
- Spécificité: pas de résistance croisée avec autres atb interférant avec la synthèse protéique

LINEZOLIDE

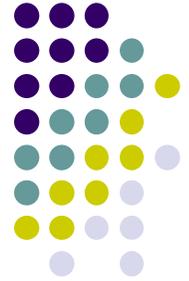
Effets indésirables



- Bien toléré, fréquence faible (<4%)
 - Troubles digestifs (diarrhées, nausées), colites pseudo-membraneuses
 - Candidoses orales et vaginales
 - Céphalées
- Troubles hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie et pancytopénie) réversibles à l'arrêt
- Hypertension (<1% des cas)

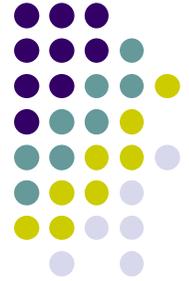
LINEZOLIDE

Indications



- Pneumonies nosocomiales
- Pneumonies communautaires
- Infections compliquées de la peau et tissus mous
Documentées ou suspectées à bactéries Gram positif
- Initiation du tt en milieu hospitalier
- En association avec un autre atb si germe Gram négatif

LIPOPEPTIDES



- daptomycine (CUBICIN®)- Flacons 350 et 500mg.
- Liaison irréversible à la membrane cellulaire des BG+ (mécanisme Ca dépendant entraînant la dépolarisation de la mb cellulaire et la mort cellulaire)
- Bactéricide
- Spectre: **Gram+** : SAMS et SAMR, SCN, Strepto pyogenes, entérocoques, C.perfringens
- BG- résistants naturellement
- Voie IV, élimination urinaire inchangée, effet post-atb prolongé sur SA et E.faecalis
- EI: céphalées, nausées, vomissements, diarrhée, infections mycosiques, rash, réaction au site de perfusion, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) et taux anormaux d'enzymes hépatiques.

LIPOPEPTIDES: daptomycine



- Indications:
 - **Infections compliquées de la peau et des tissus mous**
 - **Endocardite du cœur droit due à Staph aureus**
 - **Bactériémie à Staph aureus associée à endocardite ou infection peau et tissus mous**
- Avis EMEA: « *la pertinence clinique est discutable (...) la place de Cubicin est difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes* »

LIPOPEPTIDES: daptomycine



- Associations déconseillées : médicaments connus pour entraîner des atteintes musculaires (statines, fibrates, etc...), à utiliser avec précautions : médicaments réduisant la filtration rénale (AINS par exemple)
- 4 à 6 mg/kg/j en 1 perfusion intraveineuse (30 minutes). Incompatibilité avec les solutions contenant du glucose.
- Adaptation poso en cas d'IR
- Surveillance: CPK (dosage initial puis 1 fois par semaine, et tous les 2 à 3 jours chez les patients à risque de myopathie), transaminases, créatininémie (adaptation posologique chez l'insuffisant rénal), NFS
- Coût élevé (125€/j)

SULFAMIDES



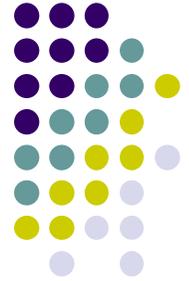
- **Bactériostatiques** (cotrimoxazole bactéricide)
- Inhibition de la synthèse de l'acide folinique (analogue de l'acide para-amino benzoïque) par blocage de la dihydrofolate-synthétase
- Utilisés en association aux benzylpyrimidines (pyriméthamine et triméthoprime) afin d'éviter les résistances. Action antifolinique par blocage de la dihydrofolate-réductase synergique avec les sulfamides.
- Spectre d'activité: streptocoques (*S.pneumoniae*), *H.influenzae*, *Chlamydiae*...
- Résistances:
 - Naturelle de *Pseudomonas*, Mycobactéries, Rickettsies, bactéries incapables de produire de l'acide folique (Streptocoque D, Lactobacillus)
 - Chromosomique: Staphylocoques, Shigelles, cocci Gram négatif
 - Plasmidique: Tétracyclines et chloramphénicol

SULFAMIDES



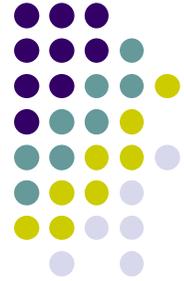
| | DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|-----------------------|---|--------------------------|------------------------------|
| Seuls | <i>sulfaméthizole</i> | Rufol | PO |
| | <i>sulfadiazine</i> | Adiazine | PO |
| | <i>sulfadoxine</i> | Fanasil | PO |
| En association | <i>sulfaméthoxazole + triméthoprime</i> | Bactrim, Eusaprim | PO ou perfusion IV |
| | <i>sulfadiazine + triméthoprime</i> | Antrima | PO |
| | <i>sulfadoxine + pyriméthamine</i> | Fansidar | PO, IM |
| | <i>sulfafurazole + érythromcyine</i> | Pédiazole | PO |

Effets indésirables



- Troubles digestifs: nausées, vomissements, diarrhées
- Hypersensibilité: épisode fébrile, syndrome de Lyell ou Stevens Johnson
- Troubles hématologiques: agranulocytose aiguë rare, leucopénie, anémie hémolytique aiguë chez les patients déficitaires en G6PD
- Lupus érythémateux disséminé
- Troubles hépatiques
- Insuffisance rénale

Indications

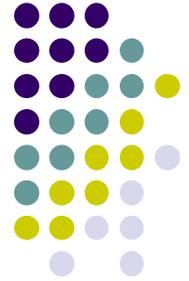


- Infections urinaires basses
- Infections méningées: méningite à Nocardia (voie parentérale)
- Infections génitales à Chlamydia et Haemophilus carinii: Bactrim
- Toxoplasmose sévère, dans les formes cérébrales et toxoplasmose congénitale (sulfadiazine+pyriméthamine)
- Otite moyenne chez l'enfant (Pediazole)
- Accès palustre à P.falciparum résistant à la chloroquine
- En association avec la pyriméthamine dans les infections à: S.aureus, H.influenzae, N.meningitidis et gonorrhoeae, L.monocytogenes, E.coli et Klebsiella, Pneumocystis carinii

CONTRE-INDICATIONS

- ◆ **Insuffisance rénale ou hépatique sévères**
- ◆ **Déficit en G6PD**
- ◆ **Allergie aux sulfamides (2 à 3%)**
- ◆ **Grossesse (CI relative), nourrisson**

NITRO-IMIDAZOLES OU ANTI-ANAEROBIES



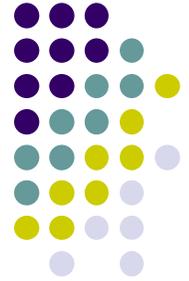
- Métronidazole (FLAGYL®)
- Dérivé nitré en 5 du noyau imidazolé, faible PM
- Mode d'action: **réduction** intra-cellulaire du groupement **nitro** chez les bactéries anaérobies en produits cytotoxiques (dérivés réduits qui vont oxyder l'ADN bactérien, provoquer des coupures des brins et entraîner la mort de la bactérie)
- Spectre d'activité **étroit**: germes anaérobies (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*...) et protozoaires (*Entamoeba histolytica*, *Trichomonas*, *Giardia*)

NITRO-IMIDAZOLES OU ANTI-ANAEROBIES



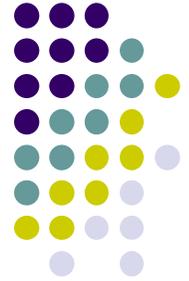
| DCI | Nom de spécialité | Voie d'administration |
|---|--------------------------|-----------------------|
| <i>métronidazole</i> | Flagyl, Métronidazole | PO, Perfusion IV |
| <i>ornidazole</i> | Tibéral, Ornidazole | PO, Perfusion IV |
| <i>métronidazole</i> <i>+spiramycine</i> | Rodogyl, Birodogyl | PO |

Effets indésirables



- Troubles digestifs (nausées, modifications du goût (métallique)), anorexie, vomissements, diarrhées, épigastalgies, stomatites
- Coloration brune des urines
- Leucopénie modérée réversible à l'arrêt du traitement
- Troubles neurologiques: céphalées, vertiges, ataxie, paresthésies, polynévrites sensitivo-motrices (tt prolongés)
- Effet antabuse avec l'alcool (25% des cas)

Indications



- Infections à anaérobies: cellulites nécrosantes, abcès (dentaires, pulmonaires), pneumonies de déglutition
- Abcès du cerveau
- **Colite pseudomembraneuse à C.difficile** (1ère intention)
- Infections péritonéales, génitopelviennes
- Amibiase (colique et hépatique), Giardiase, Trichomonase
- Prophylaxie en chirurgie digestive

ATB et insuffisance rénale



- Dégradation de la fonction rénale avec l'âge (>75 ans): clairance de la créatinine
- Attention aux ATB néphrotoxiques (aminosides et glycopeptides), même en l'absence d'IR préalable
- Adaptation posologique (dose unitaire ou intervalle d'administration) pour de nombreux antibiotiques:
 - Pénicillines, céphalosporines orales et injectables (cf ceftriaxone), carbapénèmes et monobactam (si $Cl < 30$ ml/min): risque d'effets neurologiques et hématologiques
 - Fluoroquinolones à élimination urinaire: risque de tendinopathie et d'effets cardiaques

ATB et insuffisance hépatique



- Atteinte hépatique, insuffisance hépatique chronique, cirrhose hépatique
- Eviter ATB hépatotoxiques ou à élimination hépatobiliaire:
 - Certaines FQ métabolisées par le foie (ciprofloxacine, moxifloxacine)
 - Macrolides, kétolides, lincosamides, streptogramines (risque d'hépatite ou d'effets cardiaques)

ATB et terrains particuliers



- Diabétique: présence de saccharose
- Patient atteint d'une maladie métabolique: déficit en G6PD
- Déficit enzymatique: attention aux excipients
 - Saccharose: déficit en isomaltase, malabsorption glc-gal, intolérance au fructose
 - Amidon de blé: intolérance au gluten

Effets indésirables des ATB

