

# Les médicaments anti-infectieux essentiels

UE Pharmacologie, 16/09/2025

**Giuseppe BALICE, MD, MSc**

Interne en Santé Publique

FST Pharmacologie-thérapeutique

Hospices Civils de Lyon



# Plan du cours et items EDN

 Antibiotiques essentiels (75% du contenu de ce cours)

 Antiviraux essentiels

 Antifongiques essentiels

**A** **B** Item 177 : Prescription et surveillance des anti-infectieux chez l'adulte et l'enfant

# Comment on étudie la pharmacologie et la thérapeutique ?

Pharmacologie générale

Pharmacologie spéciale

Thérapeutique

## Comment ça marche ?

- Mécanismes d'action (et de résistance)
- Relations pharmacocinétiques / pharmacodynamiques

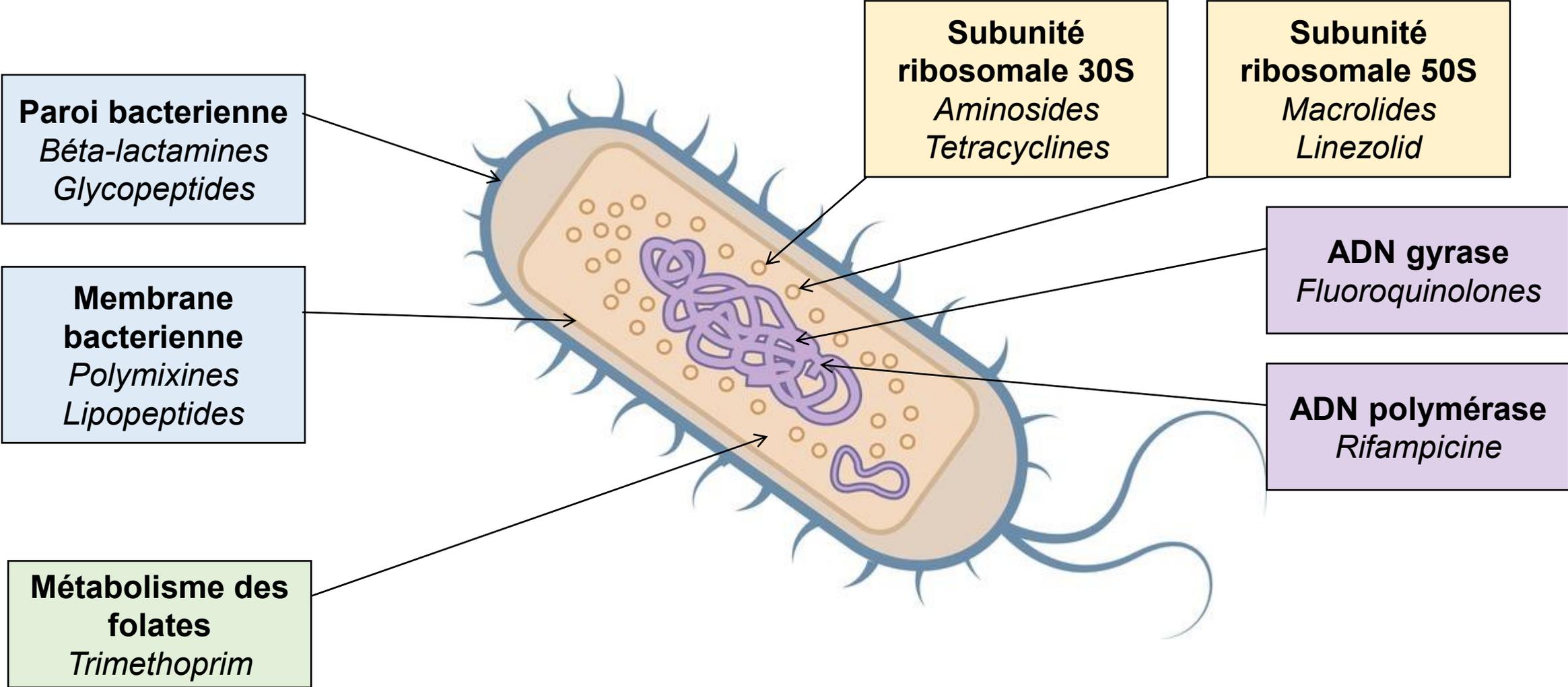
## Déclinaison des notions par chaque molécule. Pour les antibiotiques :

- Profil pharmacocinétique
- Spectre d'activité
- Toxicités potentielles

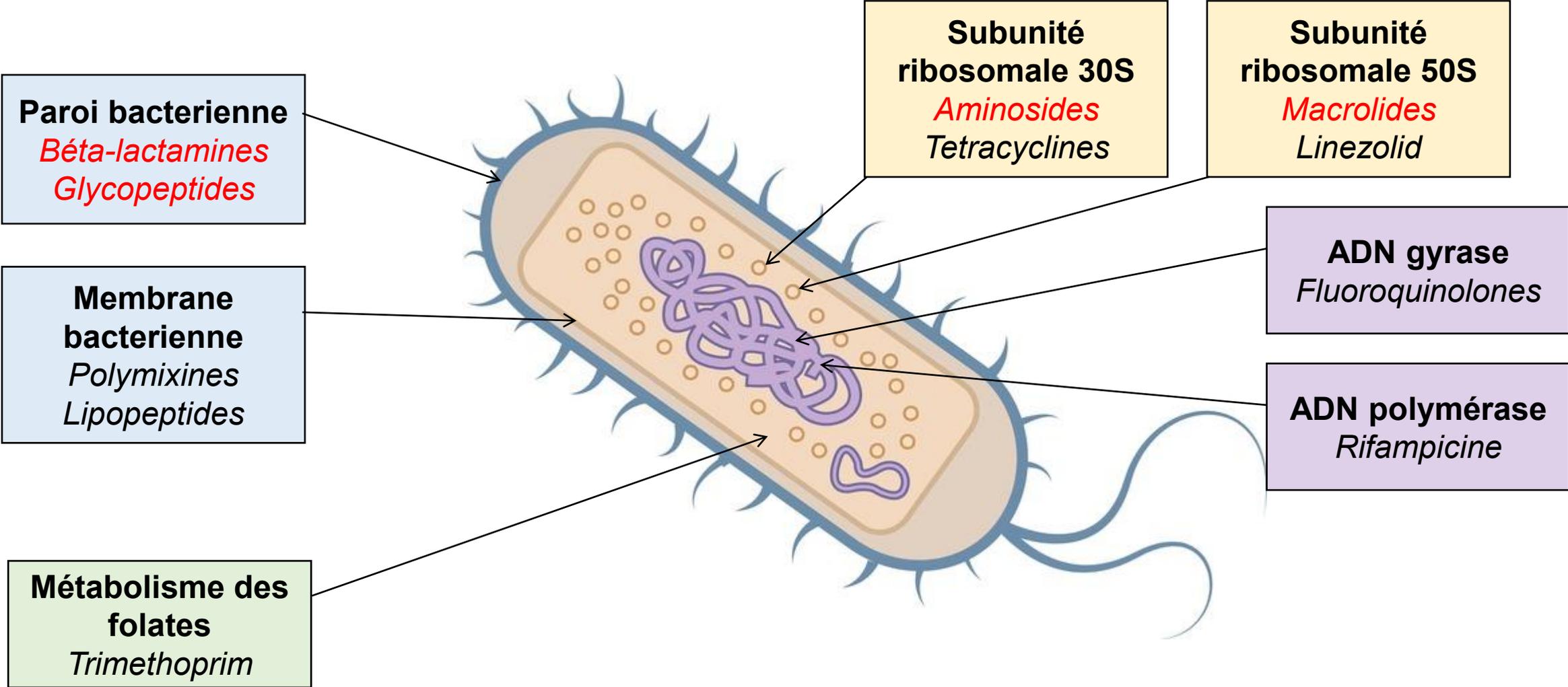
## Bon usage du médicament en pratique :

- Quelles indications thérapeutiques ?
- Quelles posologies ?
- Quoi surveiller au cours du traitement ?

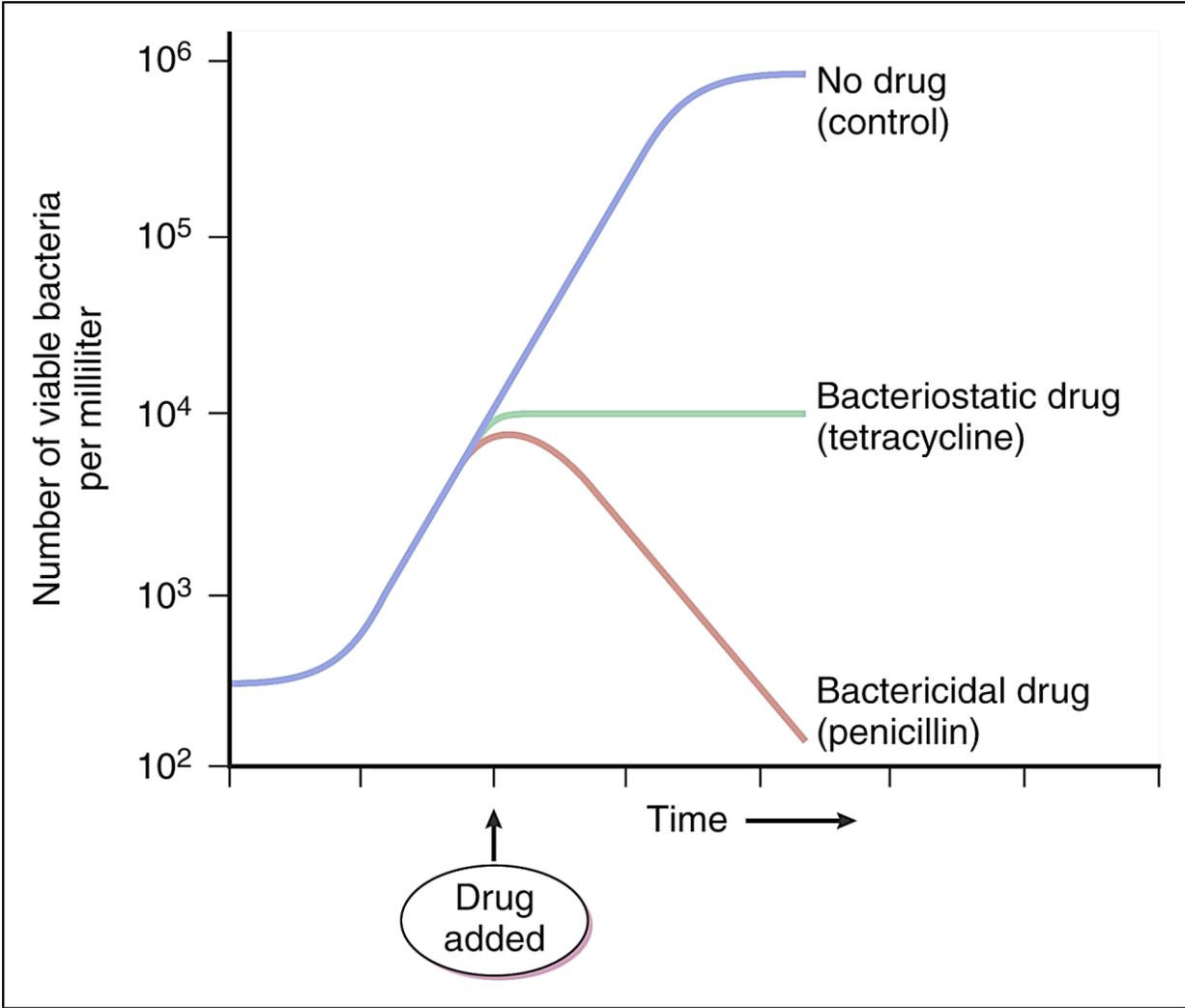
# Cibles de l'action anti-bactérienne



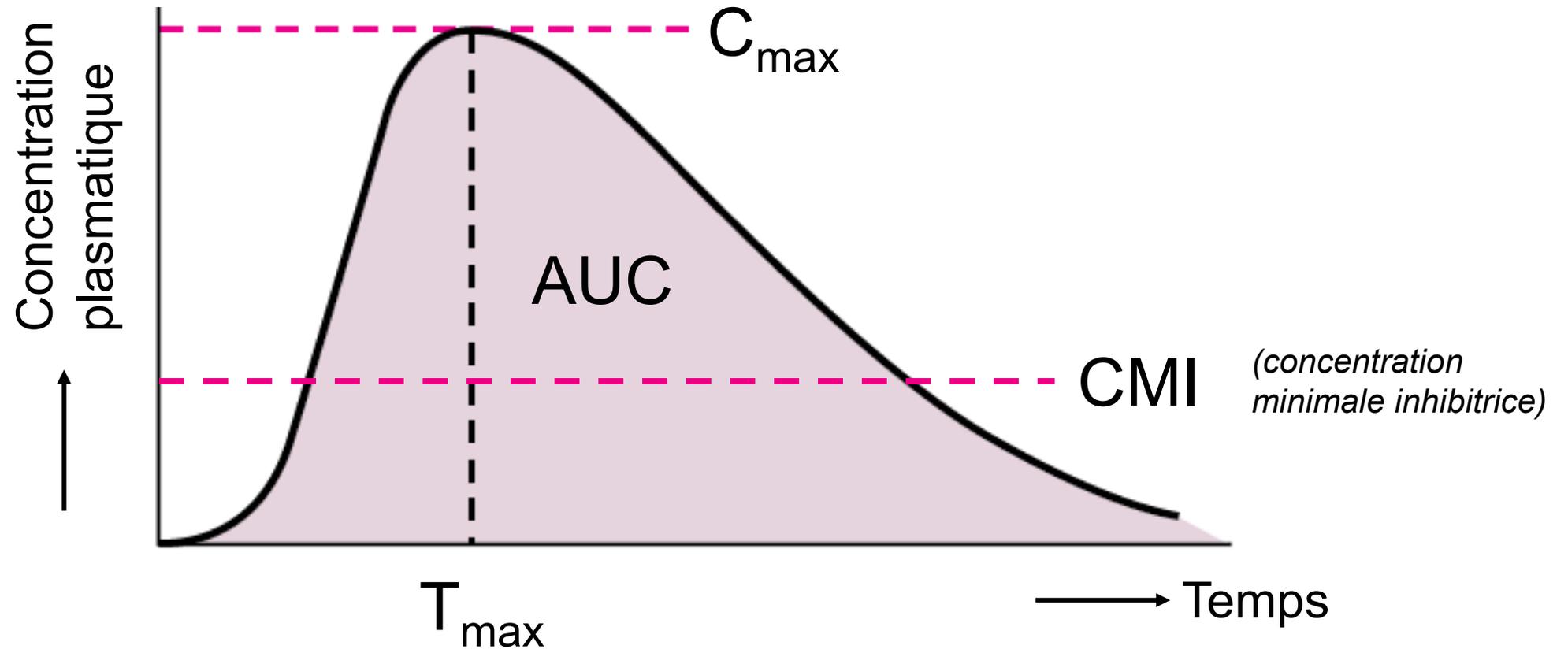
# Cibles de l'action anti-bactérienne



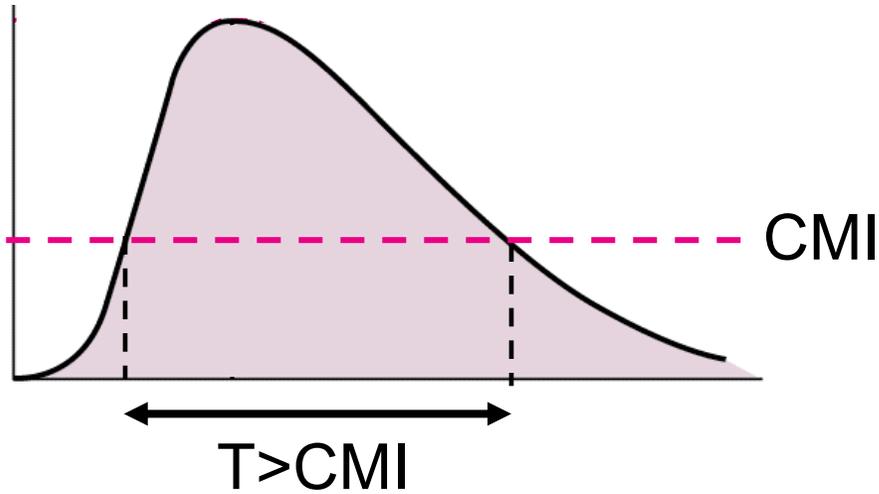
# Effet bactério-statique et bactéri-cide



# Rappel de pharmacocinétique

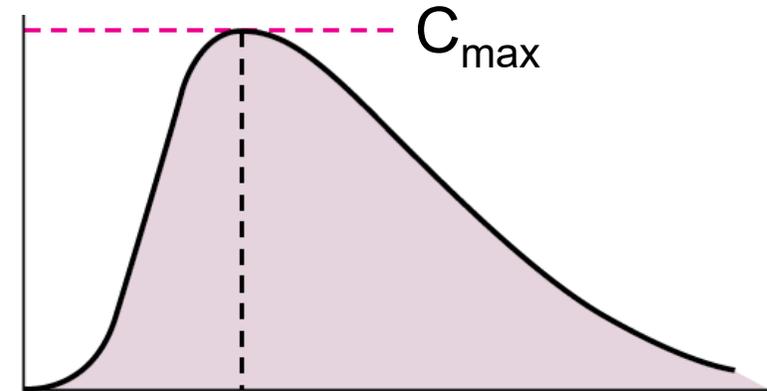


# Activité dépendante du temps ou de la concentration



Ces antibiotiques doivent rester de façon continuée au dessus de la CMI :

- Beta-lactamines
- Glycopeptides
- Macrolides



Ces antibiotiques doivent donner un « kick » à la bactérie, avec des concentrations de pic élevées :

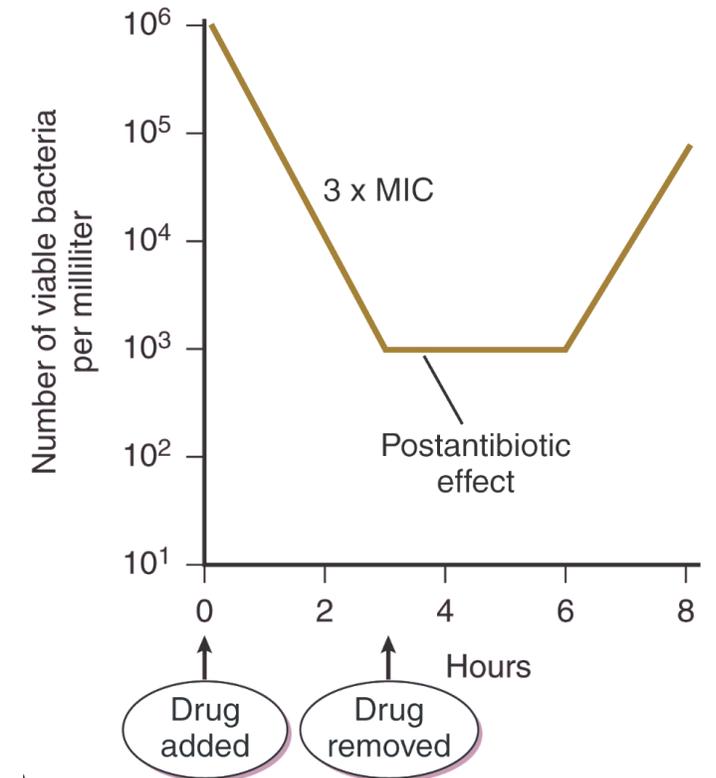
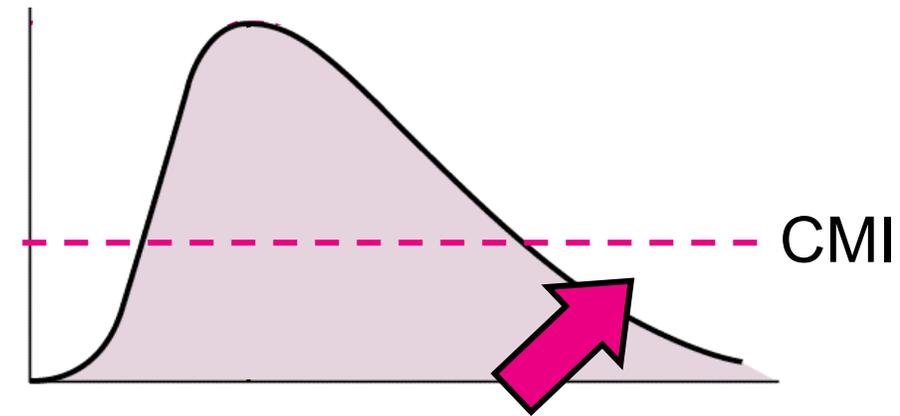
- Aminosides
- Fluoroquinolones



# Effet post-antibiotique

Tous les antibiotiques continuent à entraîner un effet même quand leur concentration dans le compartiment cible tombe **en dessous** de la CMI.

- Cet effet est plus prononcé pour les antibiotiques qui ciblent les **ribosomes** et les enzymes de métabolisme de l'**ADN**
- Lorsque l'activité antibactérienne est concentration dépendante, la **durée** de l'EPA est directement proportionnelle à la  $C_{max}$  atteinte

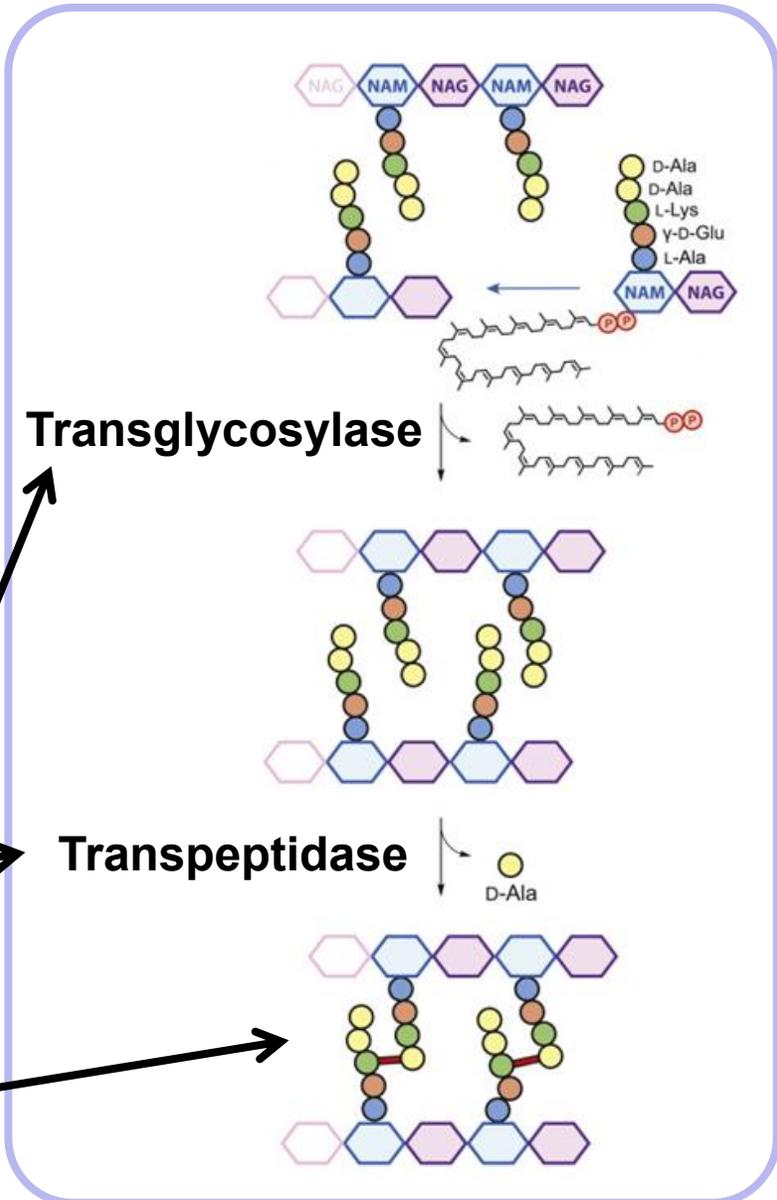
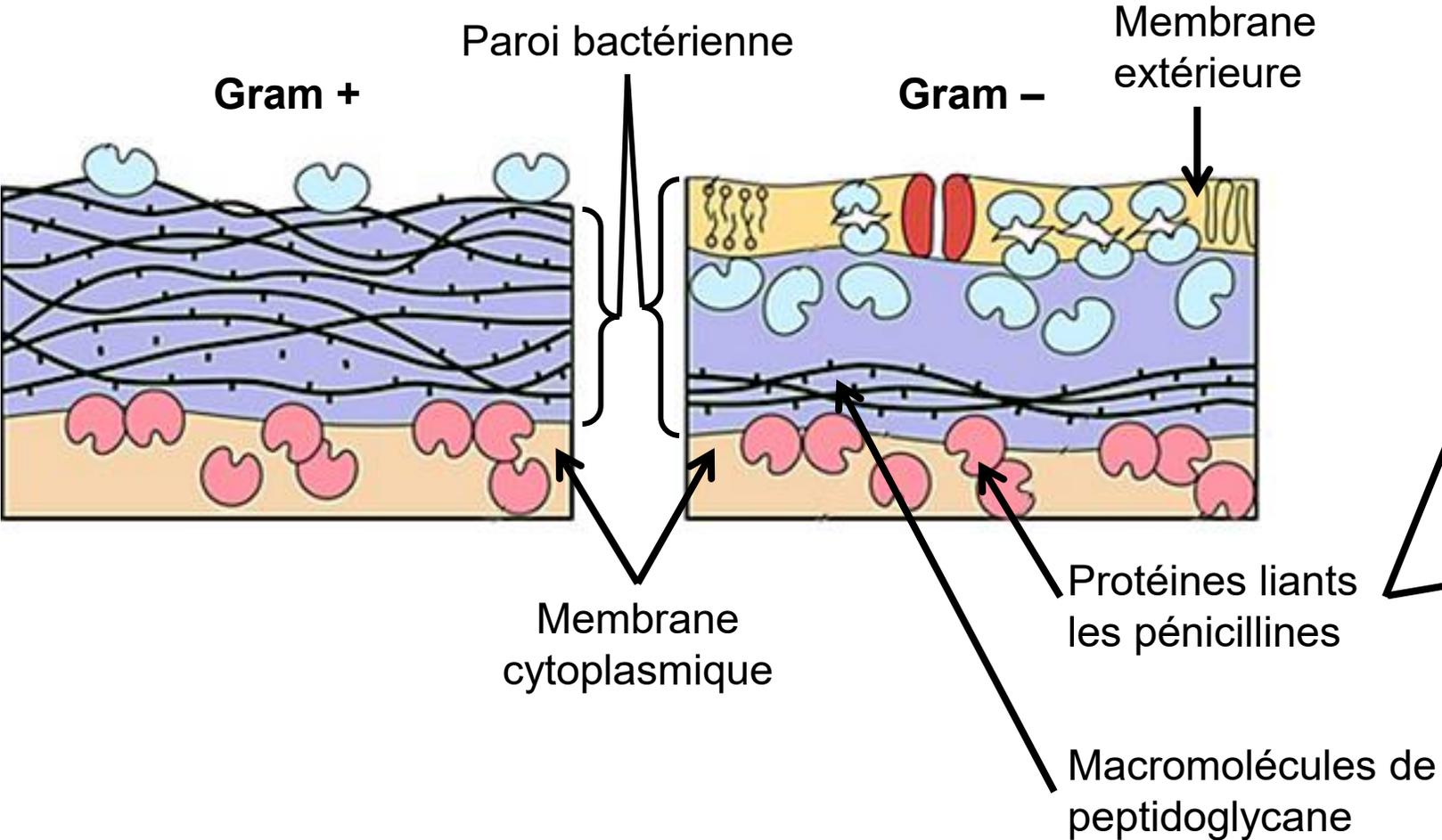


# Les 4 familles d'antibiotiques de ce cours

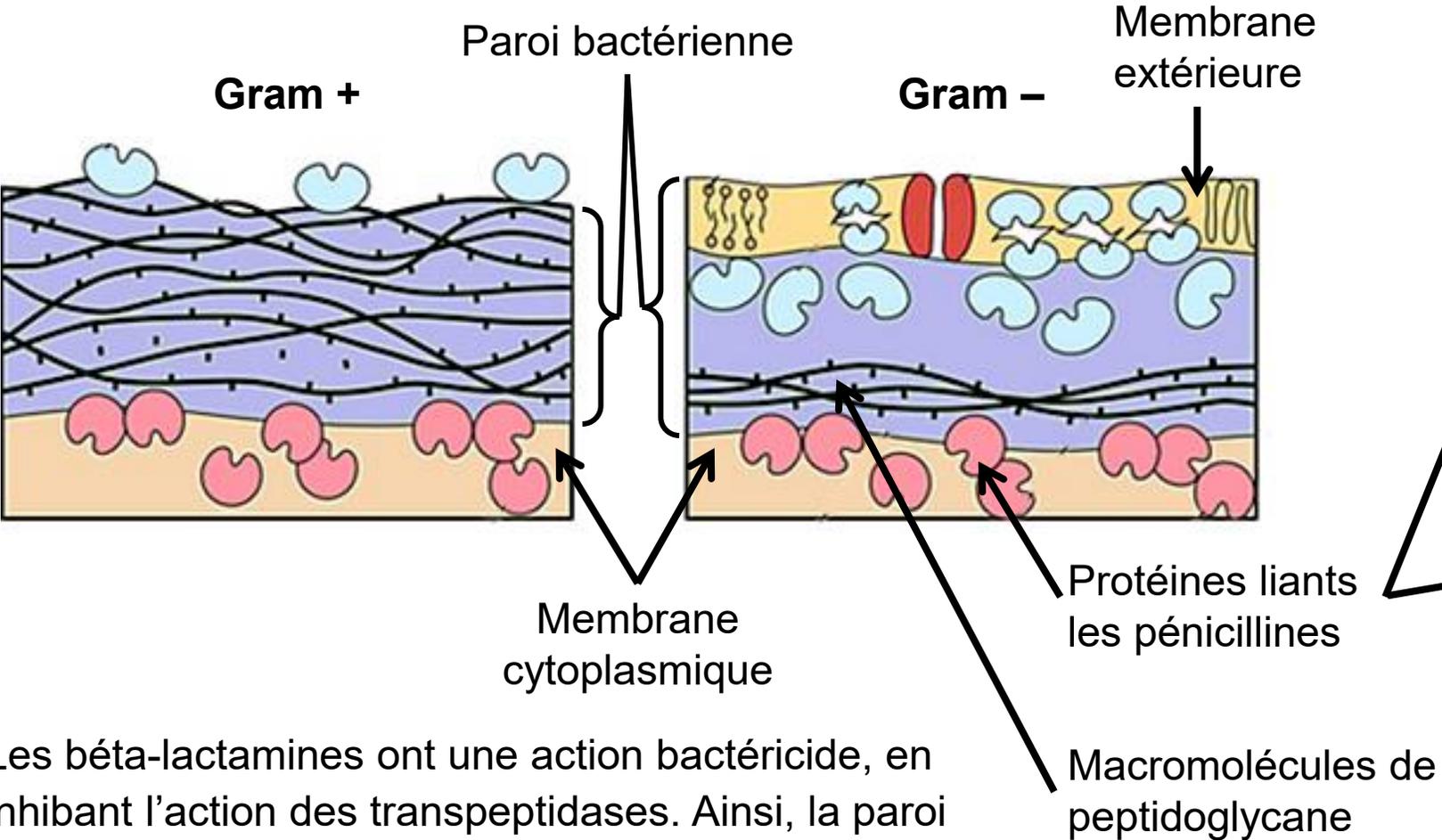
- Beta-lactamines
  - Penicillines (amoxicilline)
  - Associations fixes avec inhibiteurs des beta-lactamases (amoxicilline/clavulanate)
  - Cefalosporines (ceftriaxone)
- Glycopeptides (vancomycine)
- Aminoglycosides (gentamycine)
- Macrolides (azithromycine)



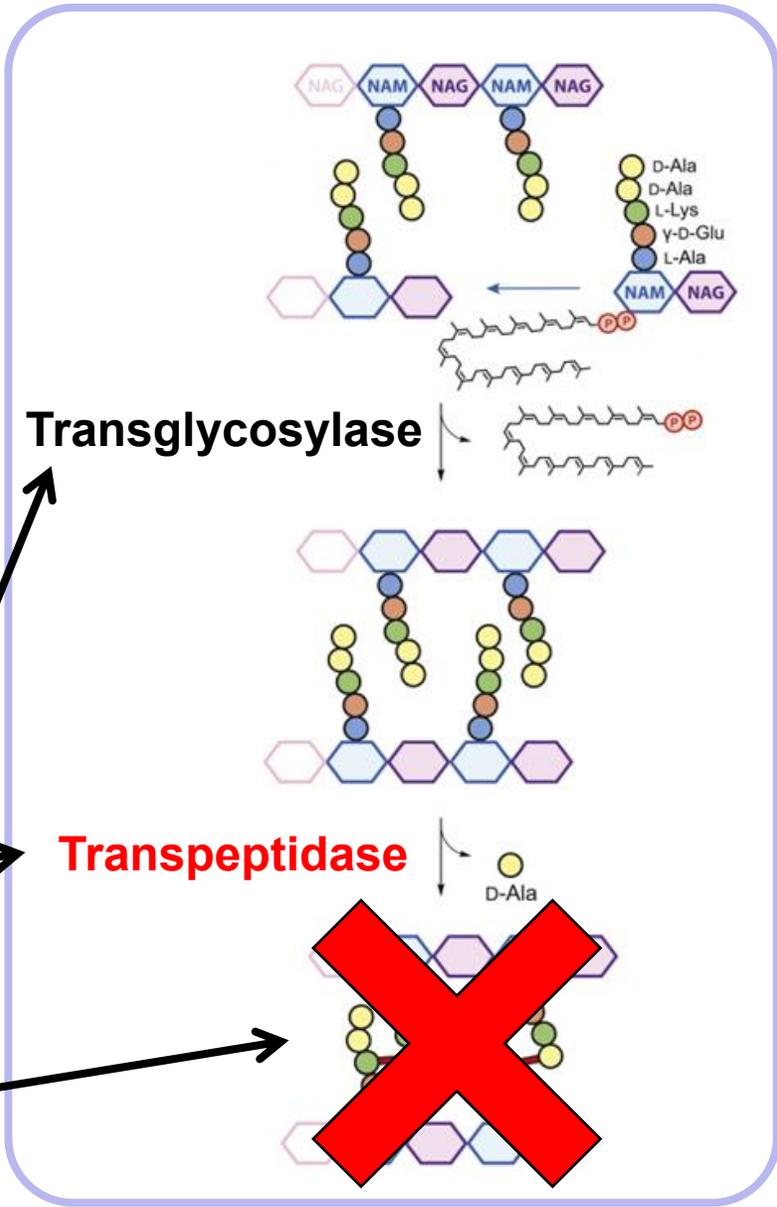
# Béta-lactamines : cible d'action



# Béta-lactamines : cible d'action

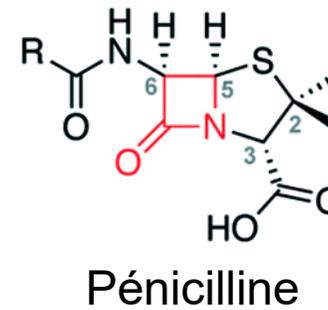
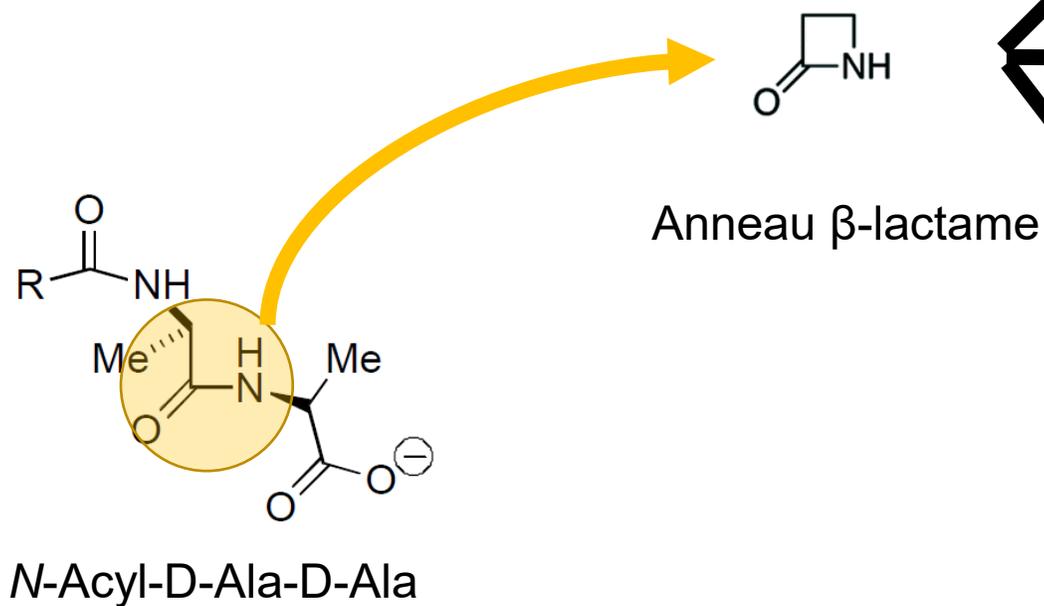


Les bêta-lactamines ont une action bactéricide, en inhibant l'action des transpeptidases. Ainsi, la paroi bactérienne **ne peut plus être synthétisée**.



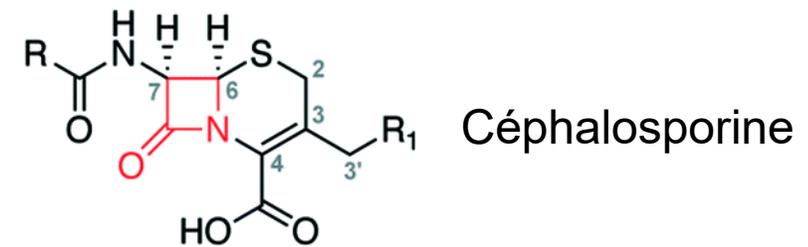
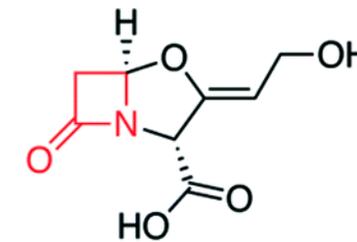
# Béta-lactamines : structure chimique

Cela explique le mécanisme d'**action**, le mécanisme de **résistance** croisée (béta-lactamases) et le mécanisme de **toxicité** de classe (cross-réactivité allergique)

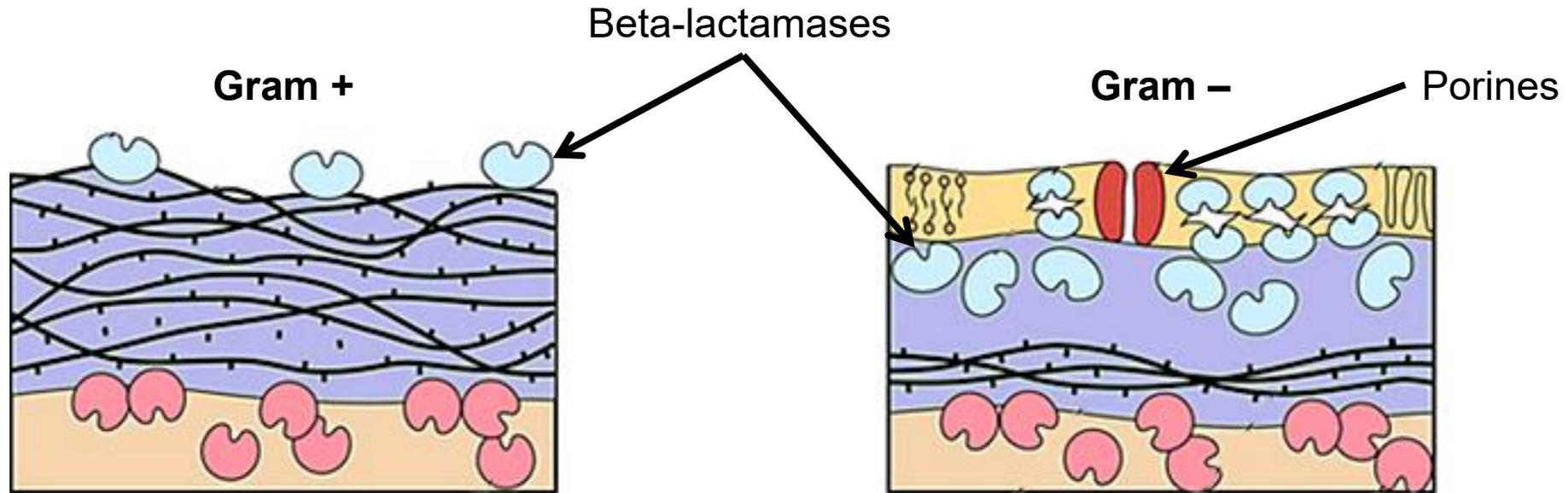


Sur la base du Résidu :

- Type A (amoxicilline)
- Type M (oxacilline)
- Uréidopénicilline (pipéracilline)
- ...



# Béta-lactamines : mécanismes de résistance



# Les bêta-lactamases

- Certaines bactéries ont des gènes pour BL naturellement incorporés dans leur chromosome (BL de « bas niveau »)
- Les autres peuvent acquérir les gènes des BL à partir des plasmides (BL de « haut niveau »)

Enzyme induit	Classe de Ambler			
	A	B	C	D
1. Pénicillinase	TEM1, SHV1			OXA-1
2. Céphalosporinase			AmpC	
3. Bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)	TEM3, SHV3, CTX-M			
4. Carbapénèmase	KPC	NDM, VIM, IMP		OXA-48

*Piégés par le clavulanate*



# Les bêta-lactamases : voulez-vous en savoir plus ?

- L'étude des patterns de résistance et des indications des anti-infectieux peut être complexe, il faut une méthodologie adaptée
- Le Pr FRIGGERI (réanimation CH Lyon Sud) élabore un nouveau format d'[atelier pédagogique participatif](#) pour améliorer l'apprentissage de cette thématique
- Cependant, comme toute innovation en pédagogie, il faut d'abord donner preuve de sa validité
- Si vous voulez participer à notre [expérimentation](#) pédagogique (atelier d'environ 2h, sur un après-midi), vous pourrez vous [inscrire sur une liste](#) en fin de cours !



# Amoxicilline

## Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. agalactiae*, *S. pneumoniae* et *E. faecalis*)
- *Enterobacterales* groupe 1 (*E. Coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*)

## Pharmacocinétique

- Bonne biodisponibilité PO
- Demi-vie courte (1h et demi)

Donc **plusieurs** administrations quotidiennes sont nécessaires.

## Toxicité

- Dose-dépendante (surtout chez les patients avec insuffisance rénale) : cristallurie, **convulsions**
- Dose-indépendante : réactions **allergiques**, jusqu'à l'anaphylaxie (cross-reactivité avec toutes les penicillines et certaines céphalosporines)



# Amoxicilline/clavulanate

## Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. agalactiae*, *S. pneumoniae* et *E. faecalis*, *S. aureus méti-sensible*)
- *Enterobacterales* groupe 1 (*E. Coli*, *Proteus spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*)
- *Enterobacterales* groupe 2 (*Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*)
- *H. influenzae*

## Pharmacocinétique

- Bonne biodisponibilité PO
- Demi-vie courte (1h et demi pour l'amoxicilline, 1h pour le clavulanate)

Donc **plusieurs** administrations quotidiennes sont nécessaires.

## Toxicité

- Dose-dépendante (surtout chez les patients avec insuffisance rénale) : cristallurie, **convulsions**
- Dose-indépendante : réactions **allergiques**, jusqu'à l'anaphylaxie (cross-reactivité avec toutes les penicillines et certaines céphalosporines)



# Ceftriaxone

## Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* méti-sensible)
- *Enterobacterales* groupe 1
- *Enterobacterales* groupe 2
- *Enterobacterales* groupe 3
- (*Enterobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Morganella* spp., *K. aerogenes*)
- *Yersinia* spp.
- *H. Influentiae*
- *Neisseria* spp.

## Pharmacocinétique

- **Mauvaise** biodisponibilité  
PO : injection IV ou IM nécessaire
- Demi-vie **longue** (8h)  
Donc une administration quotidienne est suffisante.

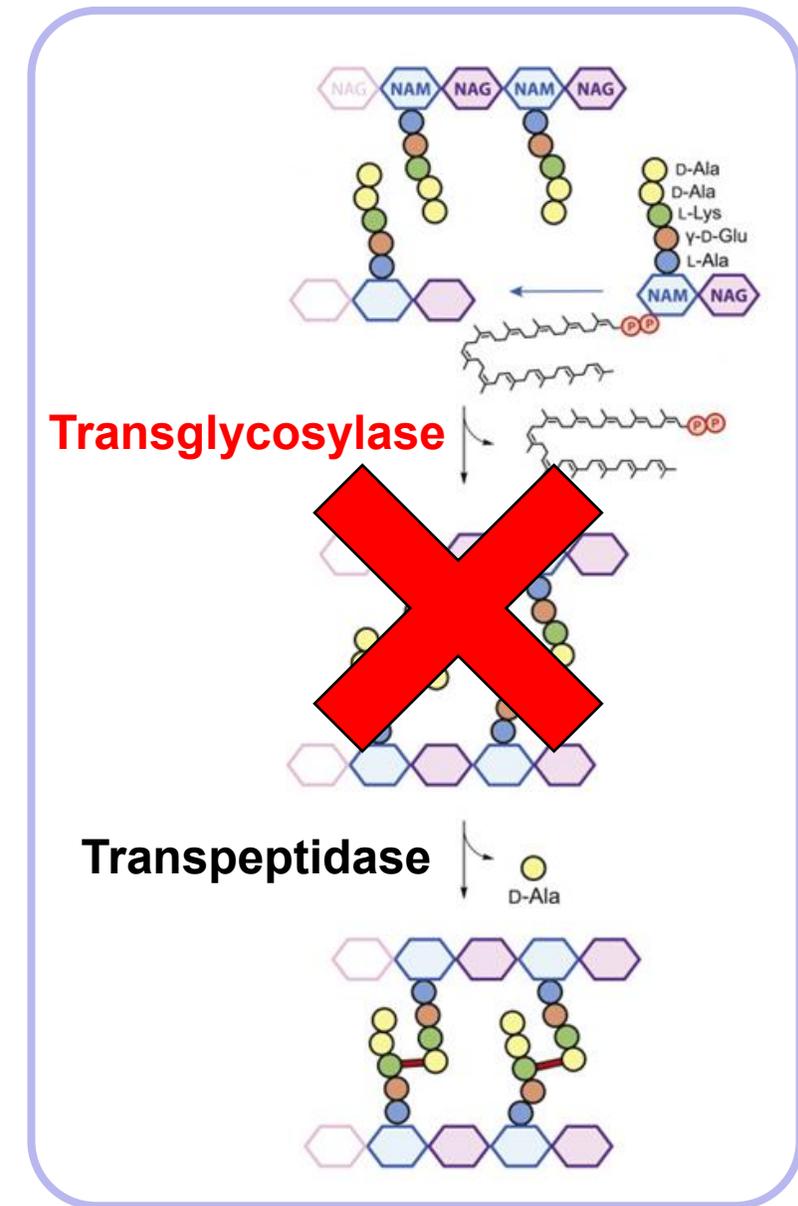
## Toxicité

- Dose-dépendante : convulsions, précipitation rénale ou biliaire de **sels calciques**
- Dose-indépendante : réactions allergiques, jusqu'à l'anaphylaxie (cross-reactivité avec certaines **cephalosporines**)



# Glycopeptides : mécanisme d'action

- Activité bactéricide plus lente que les beta-lactamines
- Activité synergique avec les aminosides



# Vancomycine

## Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* méti-sensible, *S. aureus* méti-résistant)
- *Clostridium* spp.
- Pas d'activité sur les G- : la molécule est trop volumineuse !

## Pharmacocinétique

- Mauvaise biodisponibilité  
PO : injection IV nécessaire
- Demi-vie longue (6h)  
Donc une administration quotidienne est suffisante.

## Toxicité

- Débit-dépendante :  
erythème histaminergique (« red man syndrome »),  
rallonger la durée de perfusion le cas échéant !
- Faible néphrotoxicité et ototoxicité, potentiées par l'association avec les autres molécules au même spectre de toxicité (comme les aminosides...)



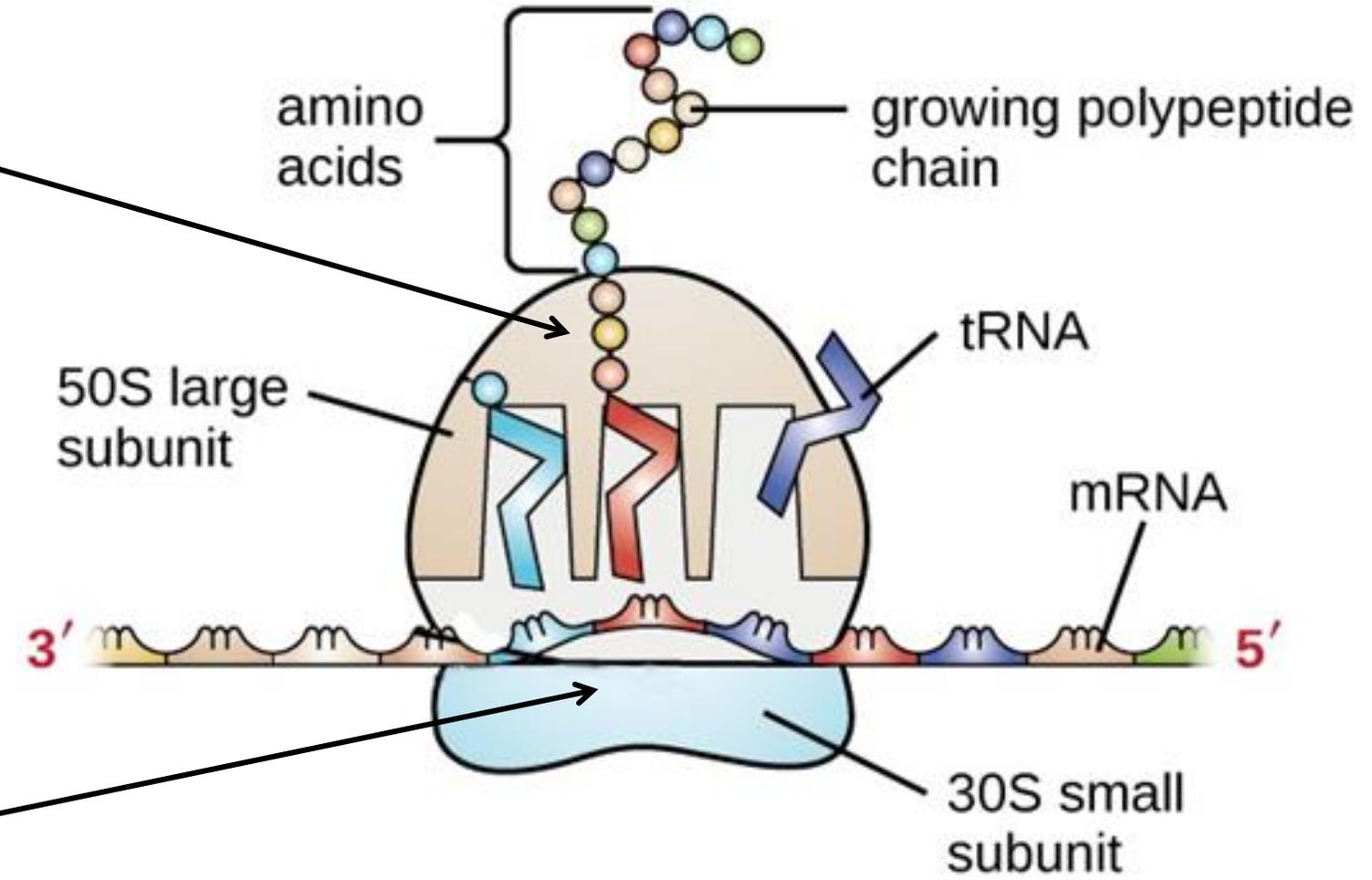
# Aminosides et macrolides : mécanisme d'action

**Macrolides**  
Blocage de l'**elongation** de la chaîne polypeptidique  
*Activité bacteriostatique*

**Aminosides**

- Interference avec l'**assemblage** 30S – 50S
- Induction d'**erreurs de lecture** du ARNm (missense et nonsense)

*Activité bactericide*



# Gentamicine

## Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. aureus* méti-sensible et -résistant, *E. faecium*)
- **Tous les G-, meme *Pseudomonas* et *Acinetobacter*, sauf *Stenotrophomonas***

## Pharmacocinétique

- Mauvaise biodisponibilité  
PO : injection IV nécessaire
  - Demi-vie courte (2h)
- Du fait de la demi-vie courte et de la toxicité temps-dependante, le **suivi thérapeutique pharmacologique (STP)** est souhaitable.

## Toxicité

- Toxicité temps-dependante
- Nephrotoxicité reversible
- Perte de l'audition **irreversible**



# Azithromycine

## Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* méti-sensible)
- Bactéries intracellulaires (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Mycobacterium* spp., *Neisseria* spp.)
- *Legionella* spp., *Bordetella* spp., *Moraxella* spp.

## Pharmacocinétique

- Bonne biodisponibilité PO
- Demi-vie **très longue** (4j)  
Donc une administration quotidienne, pendant 3 ou 4 jours, est suffisante.
- Excellente pénétration dans les tissus et dans les **macrophages**  
Donc, traitement des infections à bactéries intracellulaires

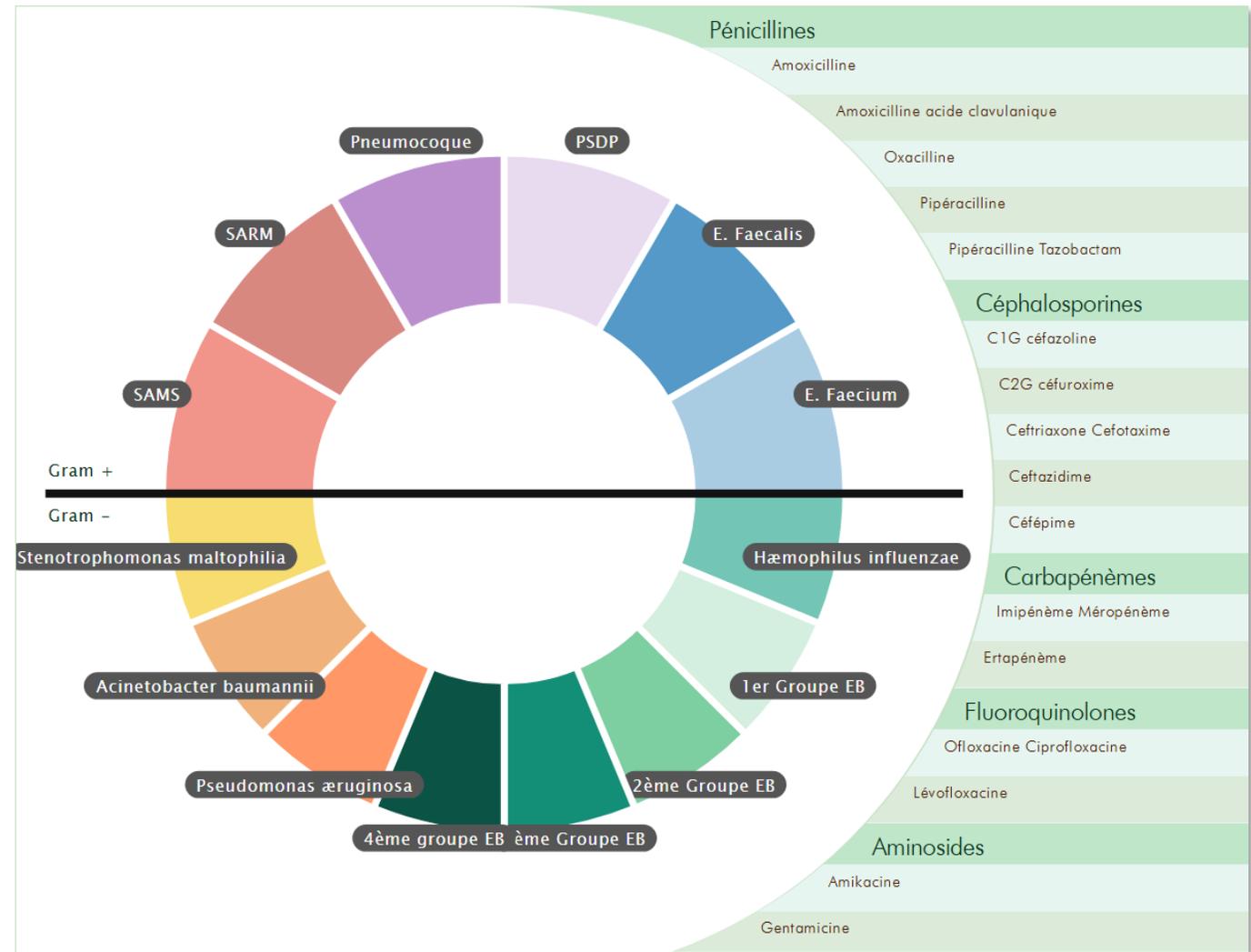
## Toxicité

- Allongement du QT
- Hépatotoxicité
- Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson
- Exacerbation de l'ergotisme
- Exacerbation de la myasthénie



# Comment mémoriser les spectres d'action ?

- Pour vos apprentissages et révisions futures en DFASM, utilisez le [Drill de l'antibiothérapie](#) ! (Pr FRIGGERI)
- Vous pouvez explorer les spectres par antibiotique, et les susceptibilités pas bactérie
- Il s'agit d'un outil complet et adapté à plusieurs scénarios épidémiologiques, de la médecine de ville aux soins critiques



# Comment choisir un traitement antibiotique ?

## Facteurs liés au patient

- Identificaiton syndromique
- Signes de gravité
- ATCD et TTT de fond
- Fonction hépatique et rénale

## Facteurs liés à la bactérie

- Épidémiologie
- Identification de l'espèce
- Identification des genes de résistance

*Peut-on traiter avant d'avoir ces informations-là (antibiogramme) ?*

## Facteurs liés au médicament

- Spectre d'action
- Pharmacocinétique
- Profil de toxicité

Choix de la molécule qui permet la **guérison clinique et biologique** (mais pas forcément bactériologique) du patient, en lui infligènant la **moindre toxicité possible**, avec le spectre d'action **le plus restreint possible**



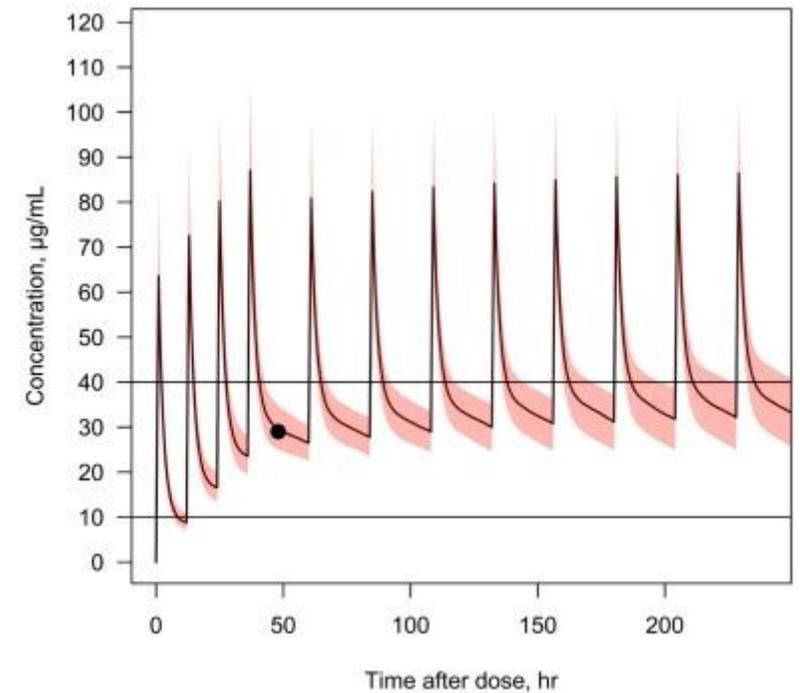
# Traitement antibiotique probabiliste

- Sur la base des données épidémiologiques, nous pouvons traiter un patient selon « l'hypothèse la plus probable » (Par exemple, nous pouvons traiter une pneumopathie aigue communautaire atypique chez le jeune avec un macrolide, car le patient a « probablement » une infection à bactérie intracellulaire)
- La prescription « probabiliste » doit impérativement se conformer aux recommandations de bonnes pratiques de la HAS, qui sont actualisées sur la base des données de résistance aux anti-infectieux
- Si la gravité de l'infection motive la réalisation d'un examen complémentaire microbiologique (identification directe sur échantillon, identification sur culture, antibiogramme, PCR), le traitement « probabiliste » doit être adapté dès que les résultats sont disponibles (en devenant donc un traitement « étiologique »)



# Suivi thérapeutique des antibiotiques

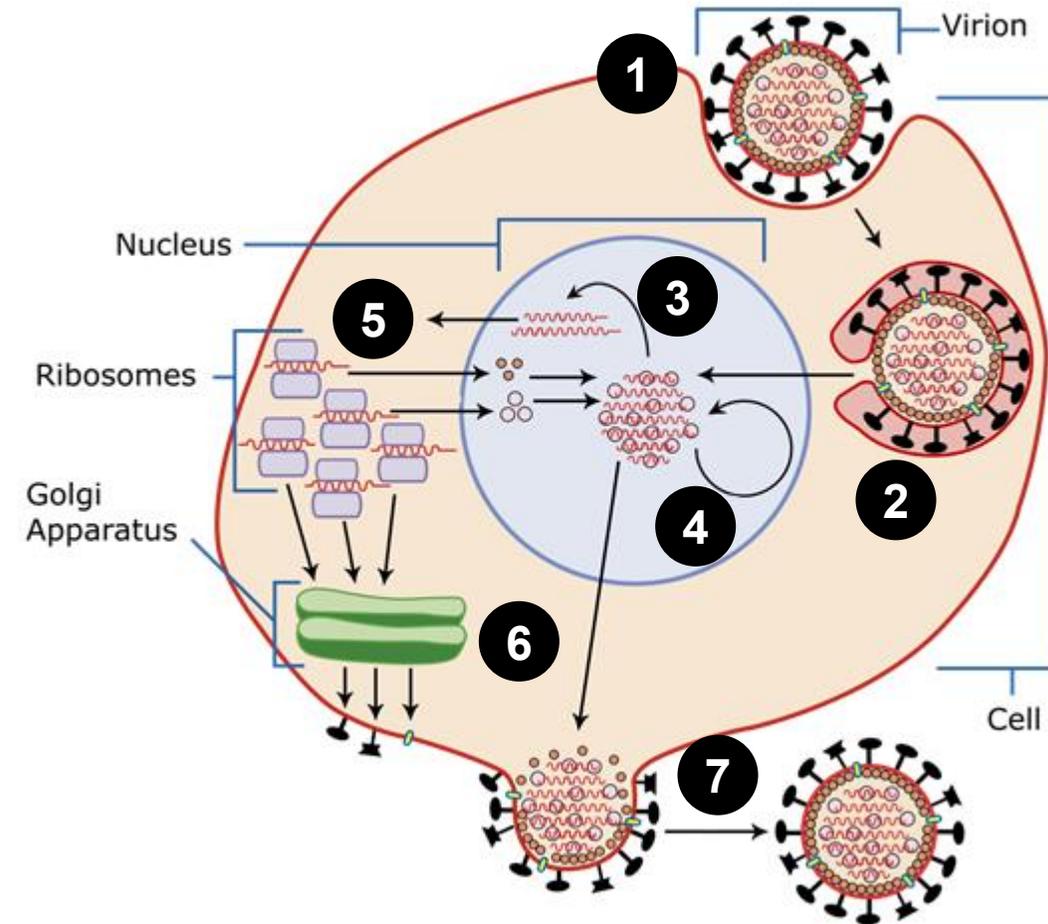
- Pour certaines molécules à **marge thérapeutique étroite** (CMI élevée, mais aussi risque de toxicité élevée)
- Et pour certains patients avec des caractéristiques physiologiques qui font varier rapidement et/ou grandement la pharmacocinétique (patients en **soins critiques**)
- Nous pouvons réaliser des dosages plasmatiques de la concentration des antibiotiques ( $C_{\min}$  et  $C_{\max}$ ), pour adapter la posologie des administrations suivantes (**médecine de précision**)



# Cibles de l'action anti-virale

Toutes les étapes du cycle viral peuvent être ciblées par des médicaments !

Étape du cycle viral	Exemple (spectre)
1. Attachement et fusion des membranes	Pavlizumab (VRS)
2. Décapsidation	Amantadine (grippe)
3. Synthèse des acides nucléiques	Aciclovir (HSV) Daclatasvir (VHC)
4. Intégration du génome viral	Raltégravir (VIH)
5. Transcription protéique	Lopinavir/ritonavir (VIH)
6. Assemblage des virions	
7. Libérations des virions	Oseltamivir (grippe)



# Aciclovir

## Spectre d'action

- Virus de l'Herpes simplex **HSV-1 et HSV-2**
- Virus de la varicelle **VZV**

## Pharmacocinétique

- Bonne disponibilité PO
- Demi-vie moyenne (4h)
- Excellente pénétration dans les tissus

Pour atteindre des concentrations suffisantes dans les tissus cibles, **plusieurs** administrations **orales** par jour sont nécessaires.

## Toxicité

- **Neurologique**, surtout chez les patients insuffisants rénaux
- **Rénale**, surtout si associé à d'autres médicaments néphrotoxiques



# Médicaments anti-VIH

- La **prophylaxie** pré-exposition (PrEP) est basée sur la combinaison de **deux molécules** avec le même mécanisme d'action (inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase) : emtricitabine et ténofovir
- Le **traitement** de l'infection à VIH doit combiner **trois molécules**, avec au moins deux mécanismes d'action différents. Ce traitement permet d'obtenir une suppression durable de la charge virale.
- Tous ces traitements peuvent être pris par **voie orale**.

## Inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase

- Emtricitabine
- Ténofovir
- Lamivudine
- Abacavir

## Inhibiteurs non nucléotidiques de la transcriptase

- Efavirenz
- Névirapine
- Rilpivirine
- ...

## Inhibiteurs de l'intégrase

- Dolutégravir
- Bictégravir
- Raltégravir
- ...

## Inhibiteurs de la protéase

- Lopinavir
- Atazanavir
- Darunavir
- ...

## Ritonavir

- Initialement utilisé comme inhibiteur de la protéase
- Aujourd'hui on exploite l'effet d'induction pharmacocinétique



# Cibles de l'action anti-fongique

## Destruction de l'ADN

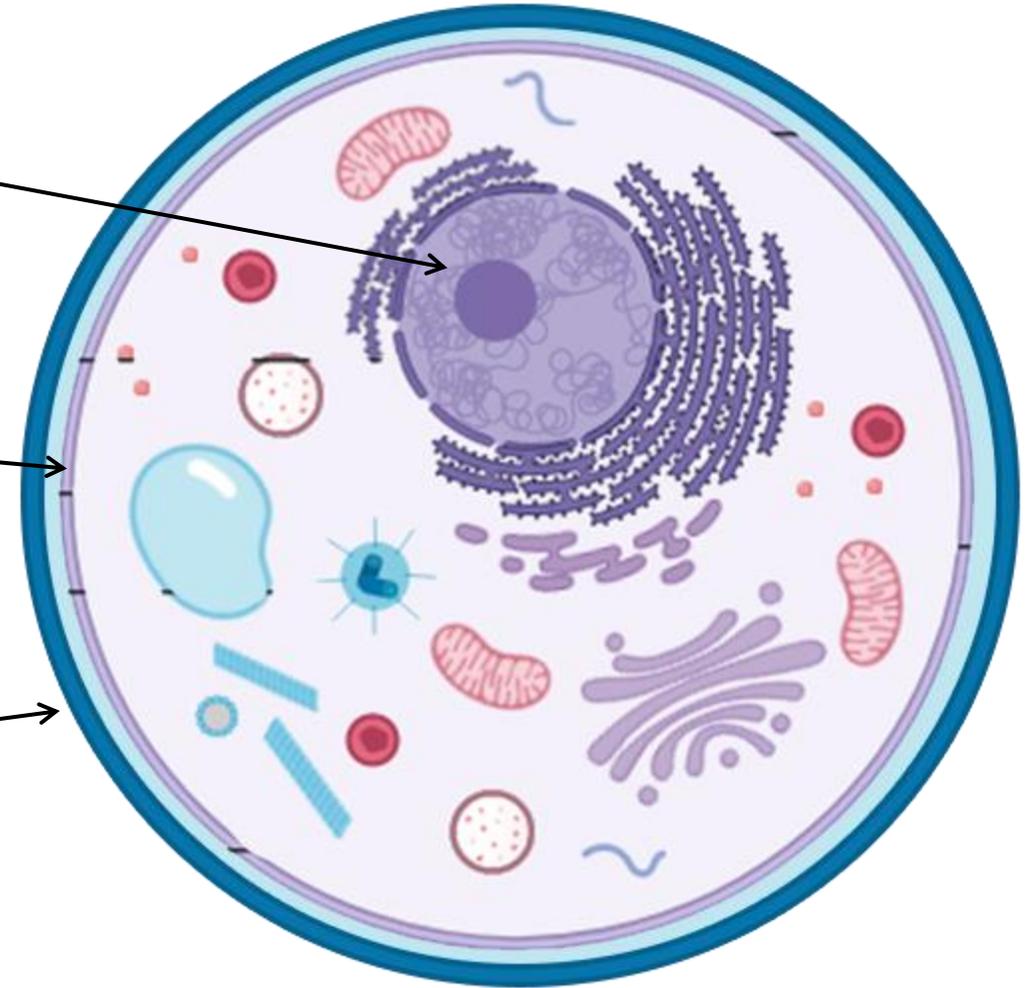
*Flucytosine : métabolisée en 5FU par les enzymes fongiques*

## Membrane fongique

*Amphotéricine B : poration de la membrane*  
*Azols : inhibition de la synthèse de l'ergostérol*

## Paroi fongique

*Échinocandines : inhibition de la synthèse du bêta-glucan*



# Fluconazole

## Spectre d'action (fongistatique)

- *Candida* spp. (sauf *C. krusei*)
- *Cryptococcus* spp.
- Pas d'activité sur *Aspergillus* spp. et sur les *Mucorales*

## Pharmacocinétique

- Bonne disponibilité PO
  - Demi-vie **très longue (30h)**
- Pour certaines indications (candidose vaginale) une dose unique est suffisante. Pour les autres, une administration orale par jour est suffisante.

## Toxicité

- Hépatique, dose-indépendante
- Allongement du QT



# Les bêta-lactamases : voulez-vous en savoir plus ?

- L'étude des patterns de résistance et des indications des anti-infectieux peut être complexe, il faut une méthodologie adaptée
- Le Pr FRIGGERI (réanimation CH Lyon Sud) élabore un nouveau format d'[atelier pédagogique participatif](#) pour améliorer l'apprentissage de cette thématique
- Cependant, comme toute innovation en pédagogie, il faut d'abord donner preuve de sa validité
- Si vous voulez participer à notre [expérimentation](#) pédagogique (atelier d'environ 2h, sur un après-midi), vous pourrez vous [inscrire sur une liste](#) en fin de cours !



L'article L122-5, 3°, e) du code de la propriété intellectuelle autorise la réutilisation de 20 images encore protégées par le droit d'auteur sans avoir à demander l'autorisation. Références aux figures adaptées pour la création de ce cours :

D6, D9 : Principles of Antimicrobial Chemotherapy (2017), Basicmedical Key

D11 : Bacterial Cell Wall Synthesis Inhibitors (2015), Clinicalgate.com

D11 : Cochrane, S., Lohans, C. T. (2020). Breaking down the cell wall: strategies for antibiotic discovery targeting bacterial transpeptidases. European Journal of Medicinal Chemistry, 194, Article 112262

D20 : Bruslind, L. (2019) Allied Health Microbiology, OpenStax

D26 : Kazutaka O. et al (2023). Bayesian prediction-based individualized dosing of anti-methicillin-resistant Staphylococcus aureus treatment: Recent advancements and prospects in therapeutic drug monitoring. Pharmacology & Therapeutics, 246

D27 : YK Times (2007), Wikipedia.org