UE Pharmacologie FGSM3

Les médicaments anti-infectieux essentiels

Giuseppe Balice, MD, MSc, PhD(cand)

8 septembre 2026

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 :

- Profil pharmacocinétique
- Spectre d'activité
- Toxicités potentielles

Bon usage du médicament en pratique :

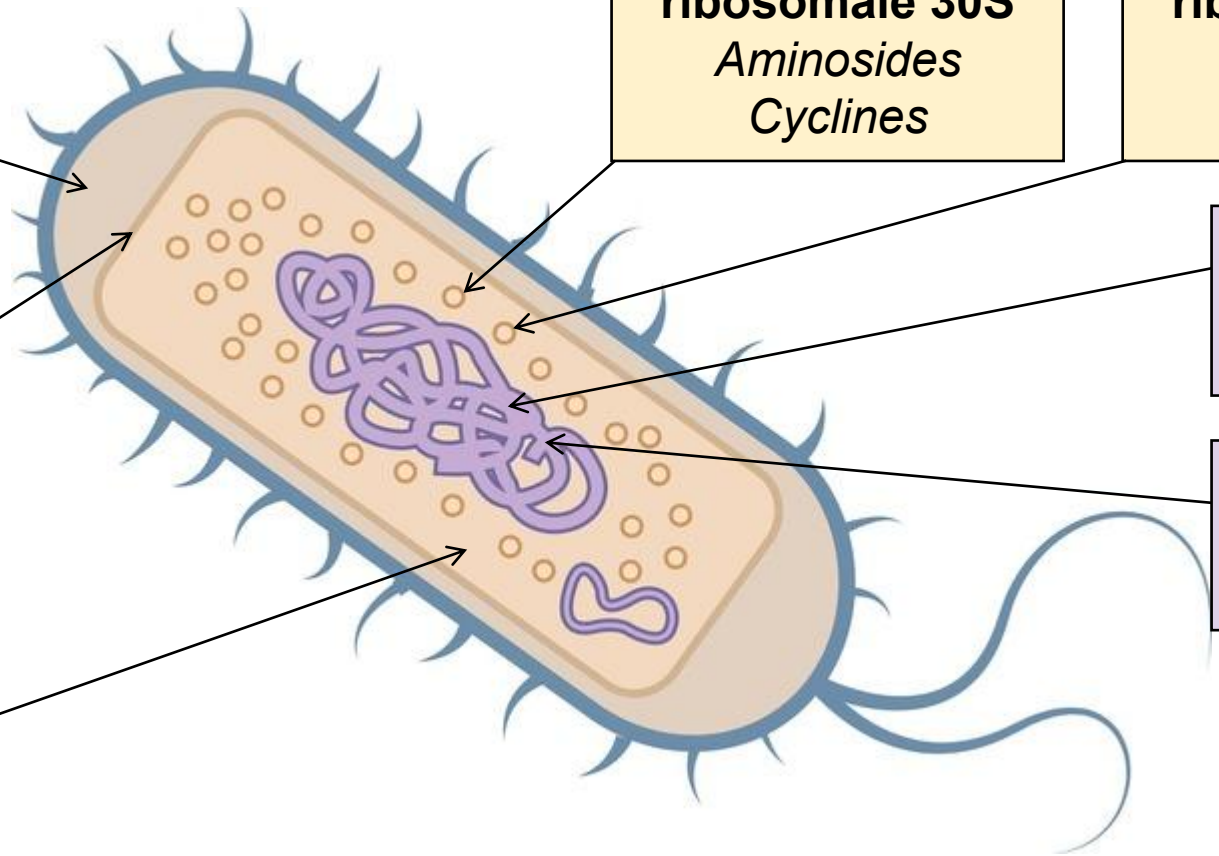
- Quelles indications thérapeutiques ?
- Quelles posologies ?
- Quoi surveiller au cours du traitement ?

Cibles de l'action anti-bactérienne

Paroi externe
Béta-lactamines
Glycopeptides
Fosfomycine
Isoniazide

Membrane cytoplasmique
Polymixines
Daptomycine

Métabolisme des folates
Cotrimoxazole



Subunité ribosomale 30S
Aminosides
Cyclines

Subunité ribosomale 50S
Macrolides
Linézolide

ADN gyrase
Fluoroquinolones

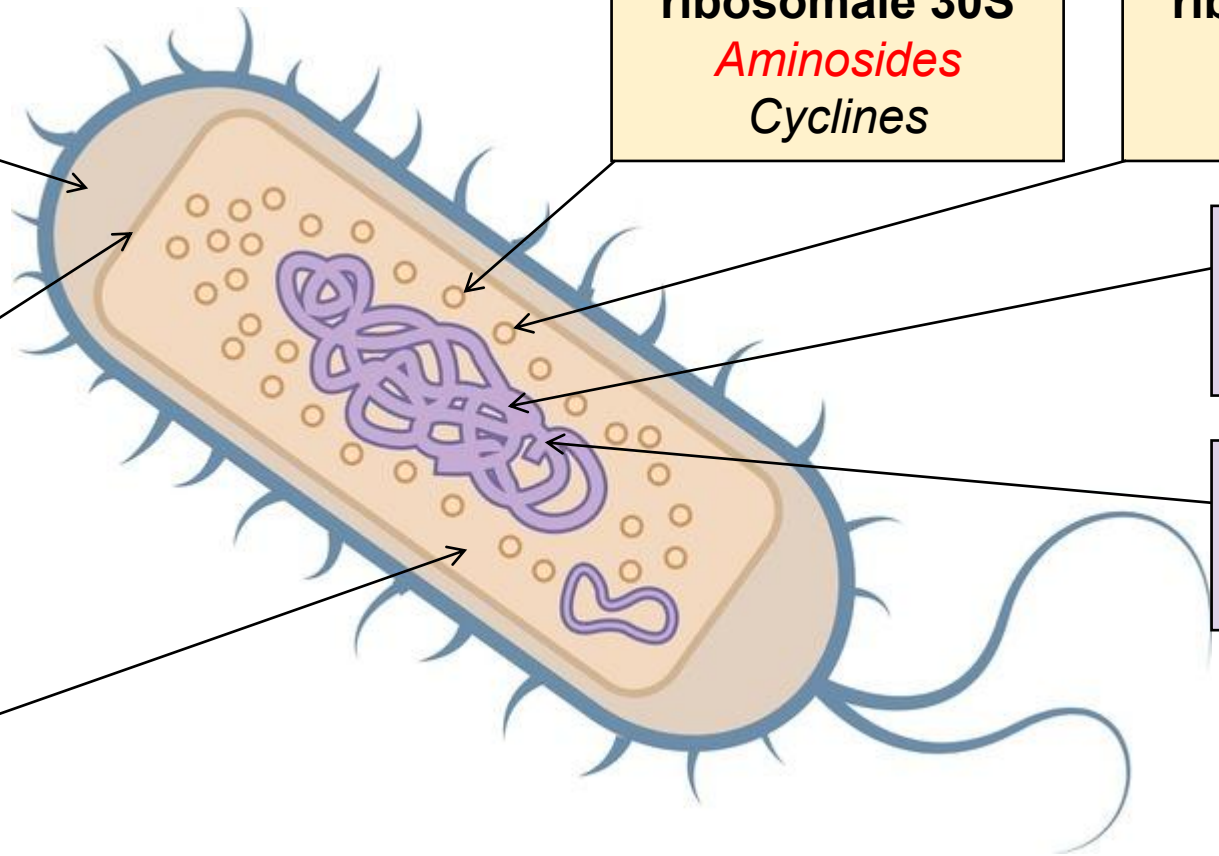
ARN polymérase
Rifampicine

Cibles de l'action anti-bactérienne

Paroi externe
Béta-lactamines
Glycopeptides
Fosfomycine
Isoniazide

Membrane cytoplasmique
Polymixines
Daptomycine

Métabolisme des folates
Cotrimoxazole



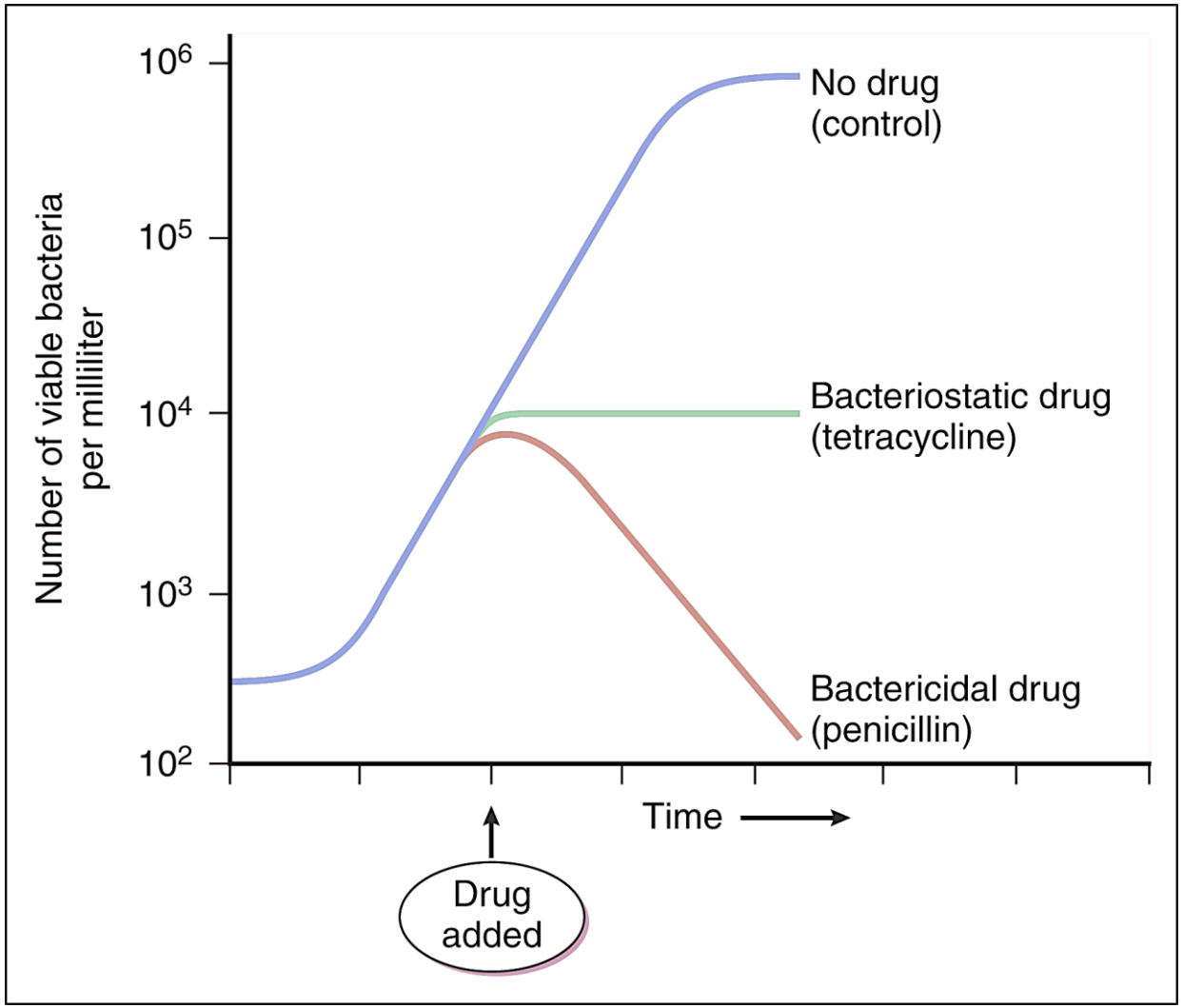
Subunité ribosomale 30S
Aminosides
Cyclines

Subunité ribosomale 50S
Macrolides
Linézolide

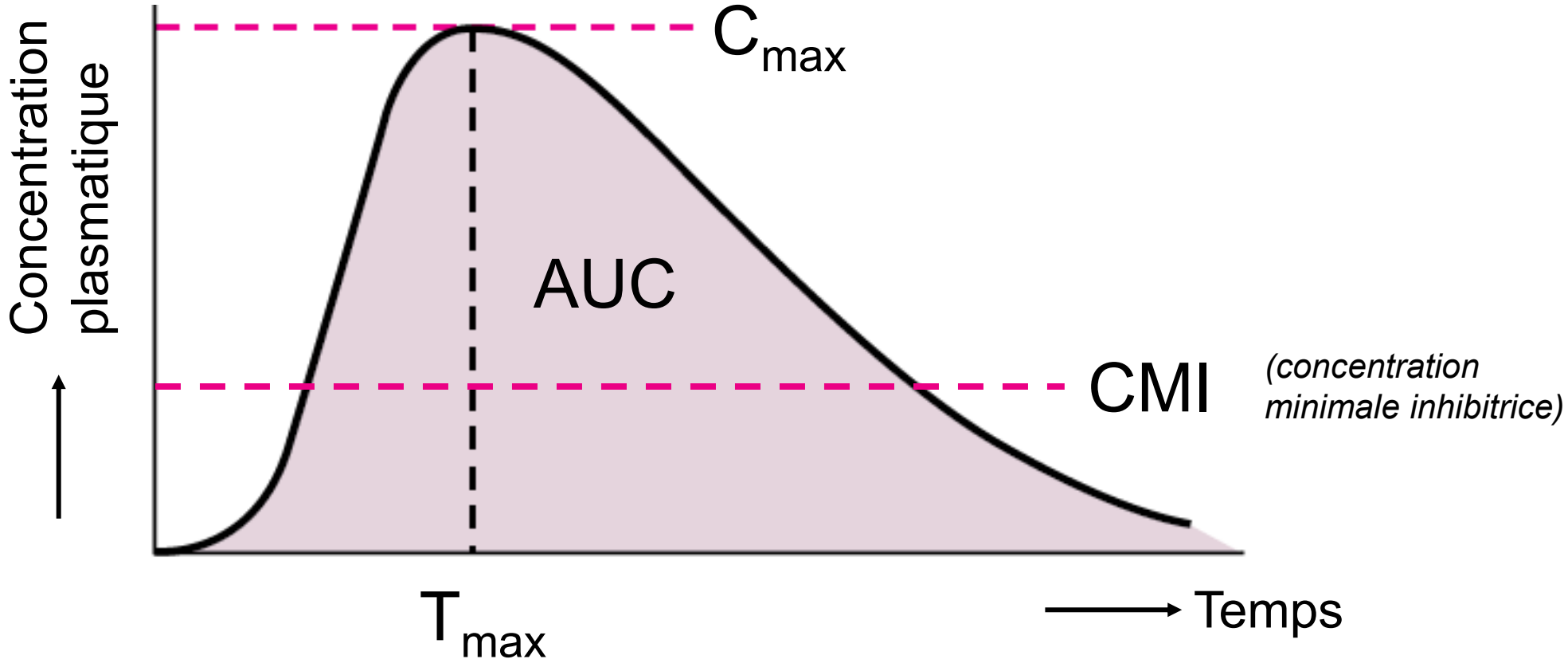
ADN gyrase
Fluoroquinolones

ARN polymérase
Rifampicine

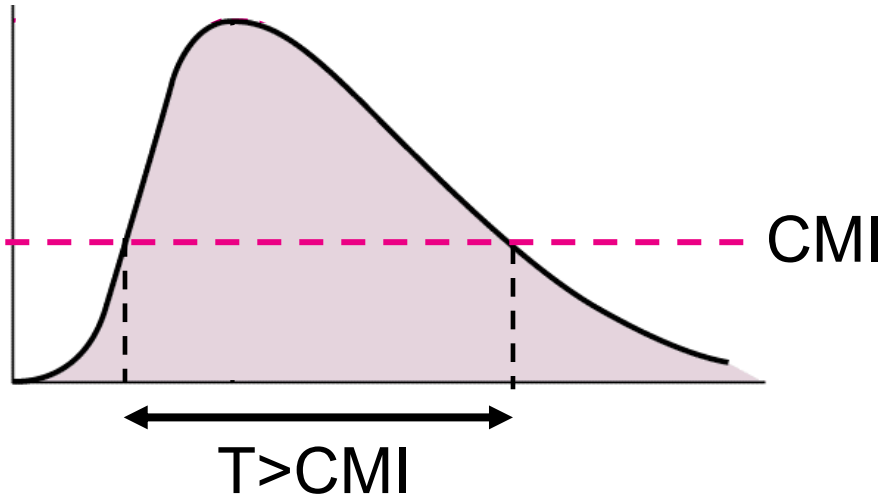
Effet bactériostatique et bactéricide



Rappel de pharmacocinétique

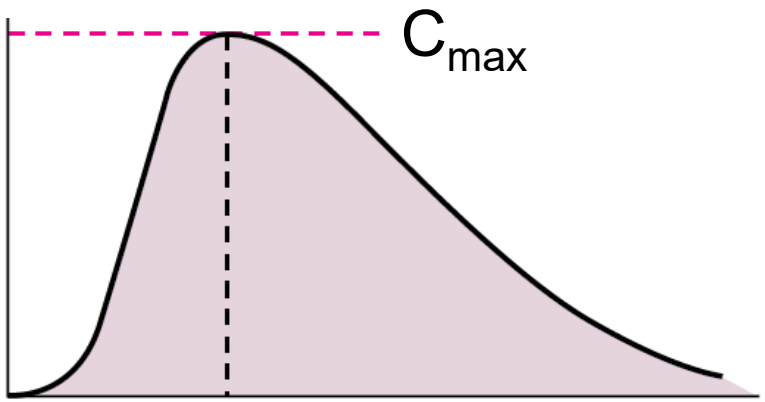


Activité dépendante du temps ou de la concentration



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

- Beta-lactamines
- Glycopeptides
- Isoniazide
- Cotrimoxazole
- Macrolides, cyclines, linézolide (bactériostatiques)

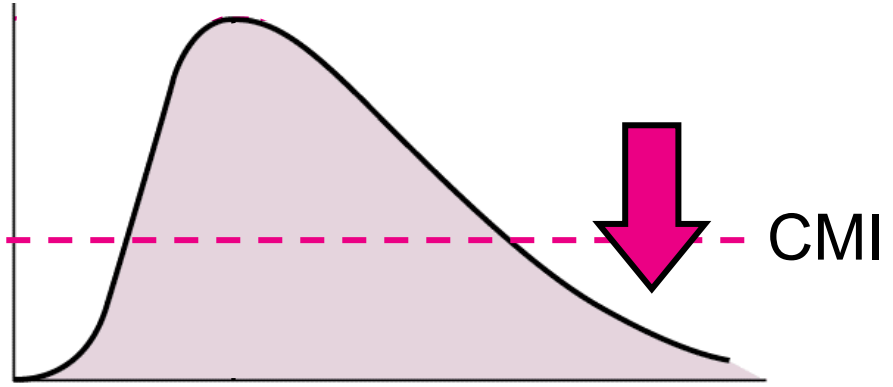


Ces antibiotiques doivent donner un « kick » à la bactérie, avec des concentrations de pic élevées :

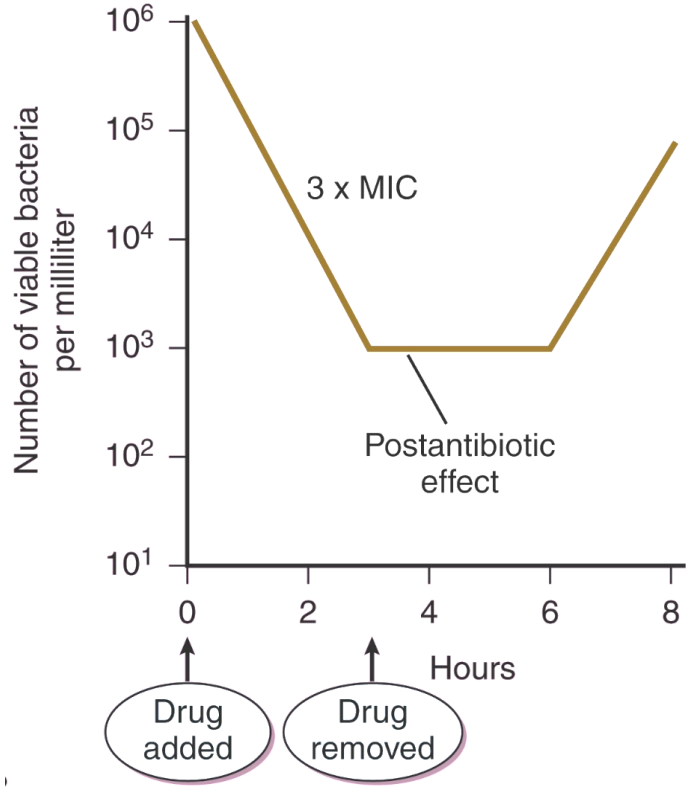
- Aminosides
- Fluoroquinolones
- Rifampicine
- Daptomycine

Effet post-antibiotique

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



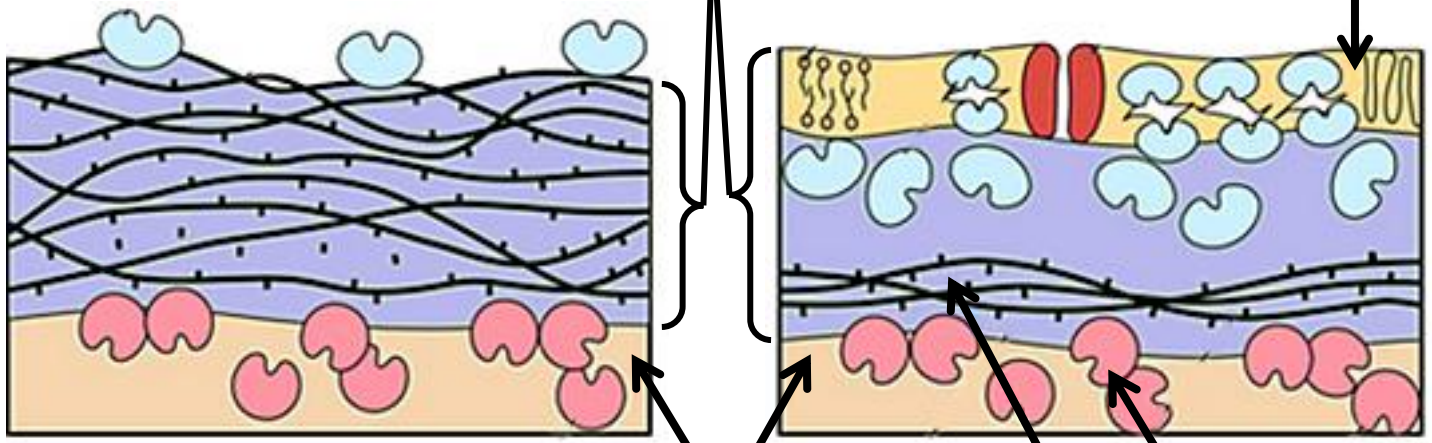
- Cet effet est plus prononcé pour les antibiotiques qui ciblent les **ribosomes** et les enzymes **de métabolisme de l'ADN**
- Lorsque l'activité antibactérienne est concentration dépendante, la durée de l'EPA est directement **proportionnelle à la C_{max} atteinte**



Les antibiotiques de ce cours

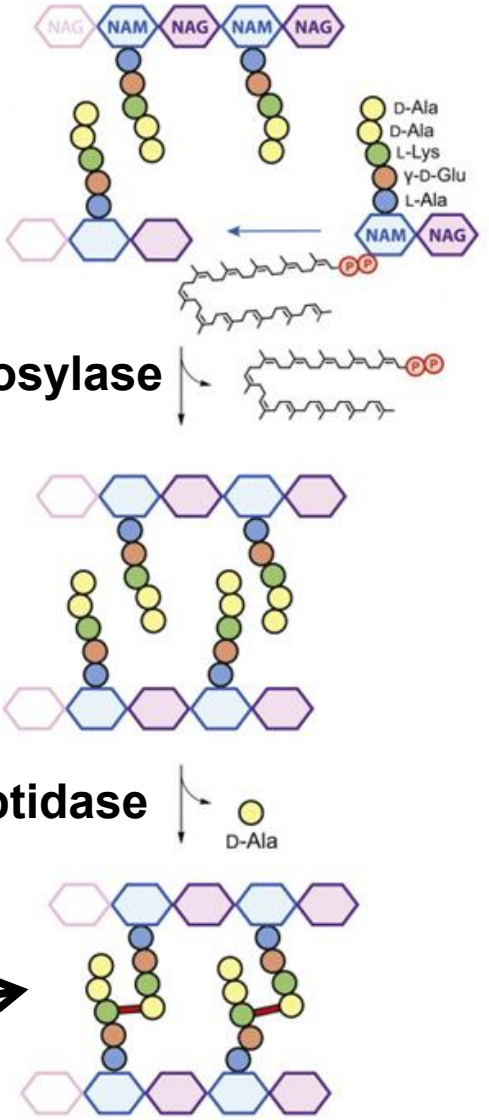
- Beta-lactamines
  - Pénicillines (amoxicilline)
  - Associations fixes avec inhibiteurs des beta-lactamases (amoxicilline/clavulanate)
  - Céphalosporines (ceftriaxone)
- Glycopeptides (vancomycine)
- Epoxydes (fosfomycine)
- Aminoglycosides (gentamycine)
- Macrolides (azithromycine)

Béta-lactamines : cible d'action

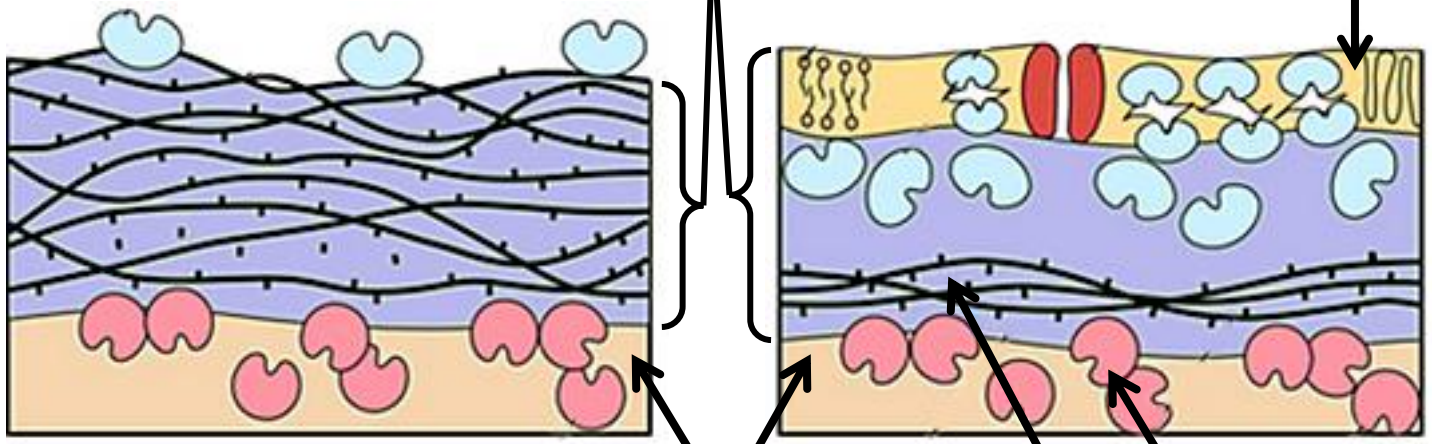


Protéines liants les pénicillines

Macromolécules de peptidoglycane

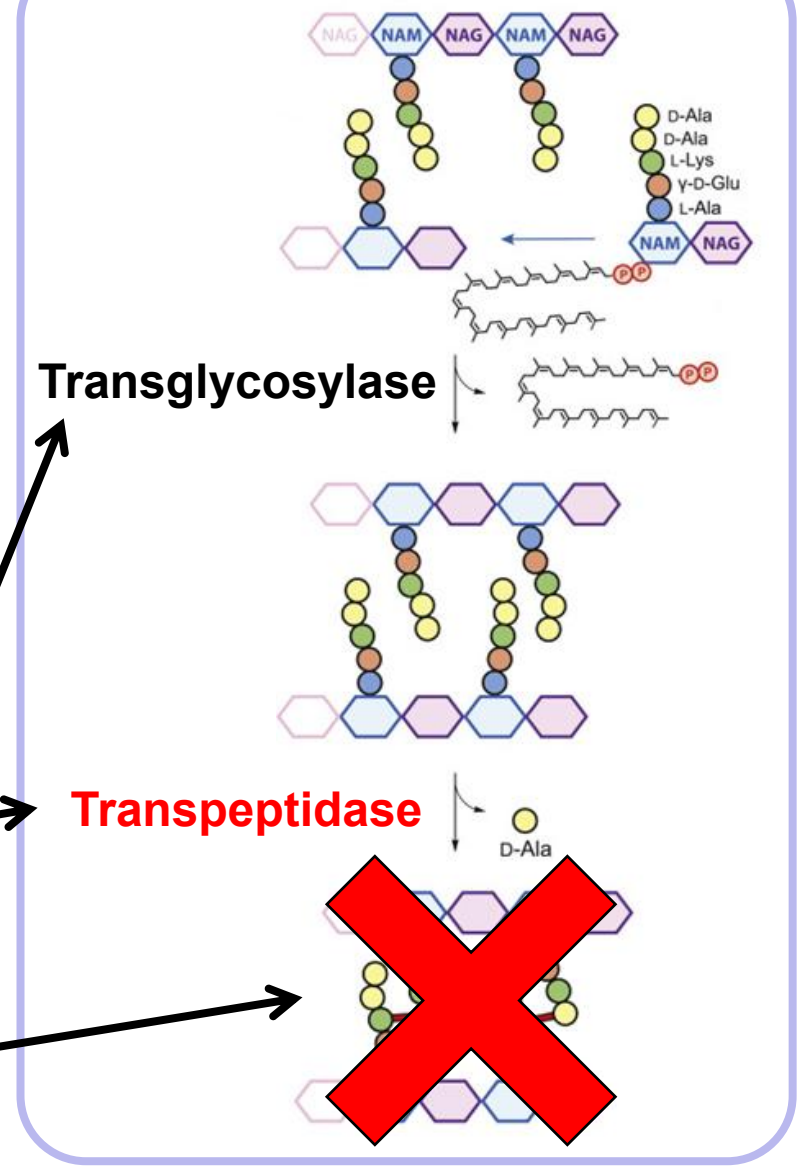


Béta-lactamines : cible d'action



Protéines liants les pénicillines

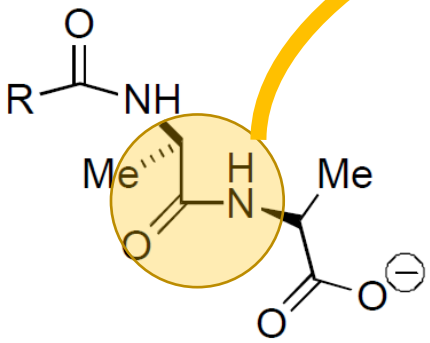
Macromolécules de peptidoglycane



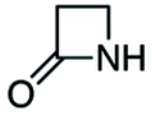
Les béta-lactamines ont une action bactéricide, en inhibant l'action des transpeptidases. Ainsi, la paroi bactérienne ne peut plus être synthétisée.

Béta-lactamines : structure chimique

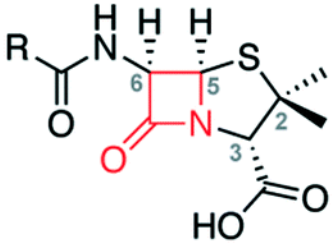
Cela explique le mécanisme d'**action**, le mécanisme de **résistance** croisée (béta-lactamases) et le mécanisme de **toxicité** de classe (cross-réactivité allergique)



N-Acyl-D-Ala-D-Ala



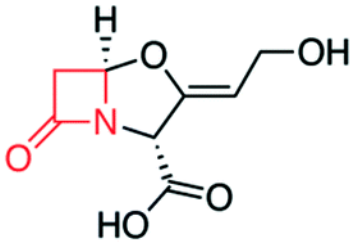
Anneau β-lactame



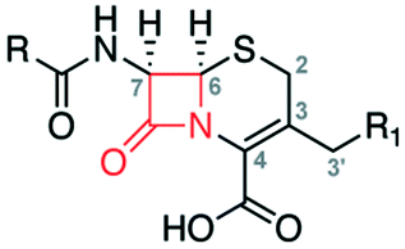
Pénicilline

Sur la base du Résidu :

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

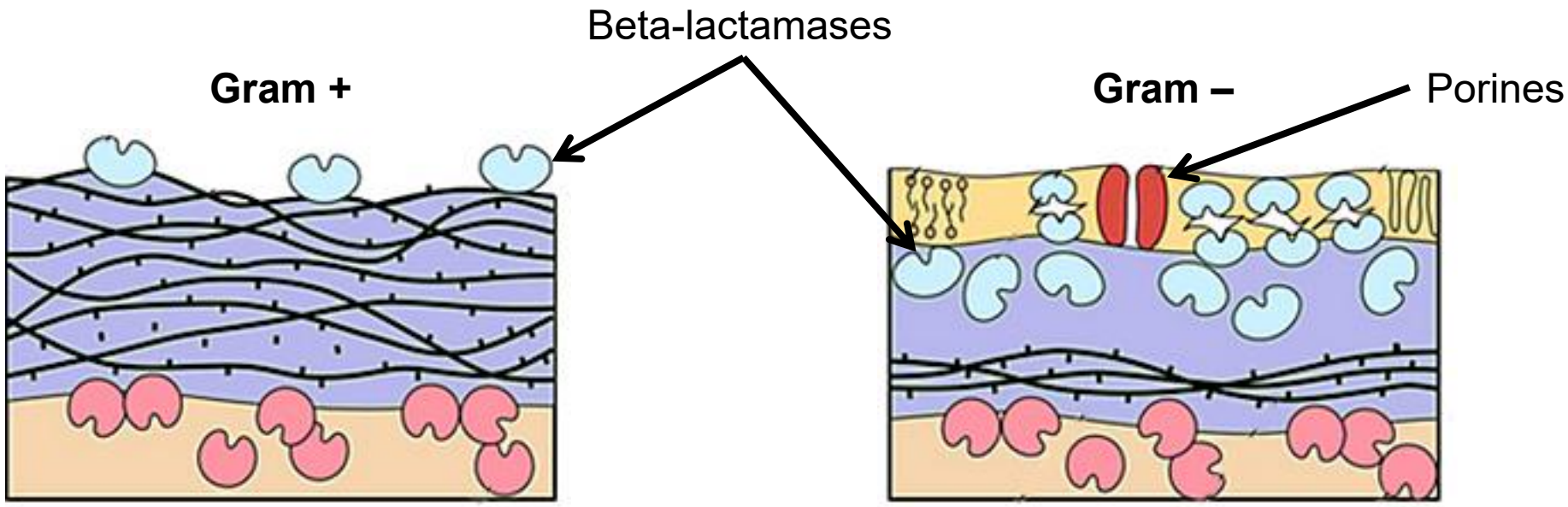


Acide clavulanique



Céphalosporine

Béta-lactamines : mécanismes de résistance



Les béta-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. Béta-lactamase à spectre étendu (BLSE)	TEM3, SHV3, CTX-M			
4. Carbapénèmase	KPC	NDM, VIM, IMP		OXA-48

Piégés par le clavulanate

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-réactivité avec toutes les pénicillines 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. influentiae*

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-réactivité avec toutes les pénicillines 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)

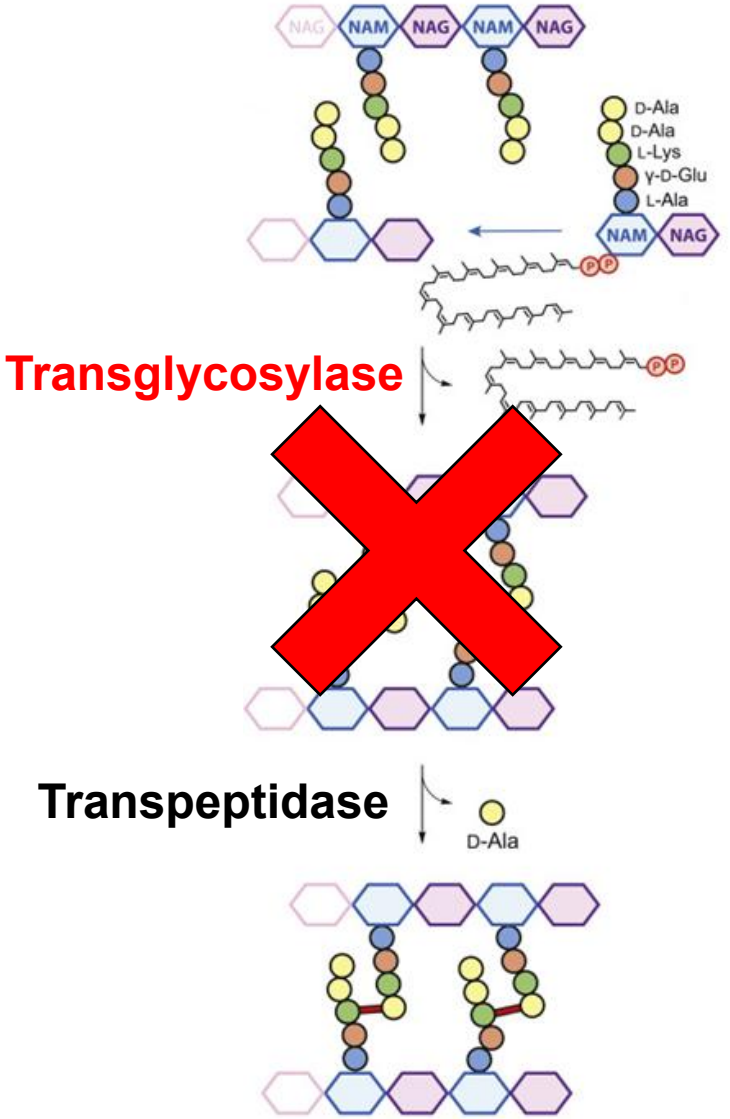
Donc une administration quotidienne est suffisante.

Toxicité

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

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

Fosfomycine

Mécanisme d'action : blocage de la synthèse d'un précurseur précoce du péptidoglycane. Pas de résistance croisée avec les beta-lactamines ni avec les glycopeptides !

Spectre d'action

- *E. coli*, *Citrobacter koserii* et *Citrobacter freundii*
- Les autres *Enterobacterales* peuvent être résistantes. La prescription hospitalière n'est jamais empirique !

Pharmacocinétique

L'administration d'une dose unique de **3g PO** en combination avec le **trometalol*** permet d'atteindre des concentrations intra-vésicales suffisantes pour atteindre la cible PK/PD pour la bactéricidie des germes fréquemment responsables des IVU communautaires

Toxicité

La forme orale est très bien tolérée. Lors de l'administration en **intraveineux** :

- Surcharge en Na+ et déplétion en K+
- Phlébite au site d'injection
- Nausées fréquentes

(*) Dispensable en pharmacie sans ordonnance, après réalisation d'une BU.

Aminosides et macrolides : mécanisme d'action

Macrolides

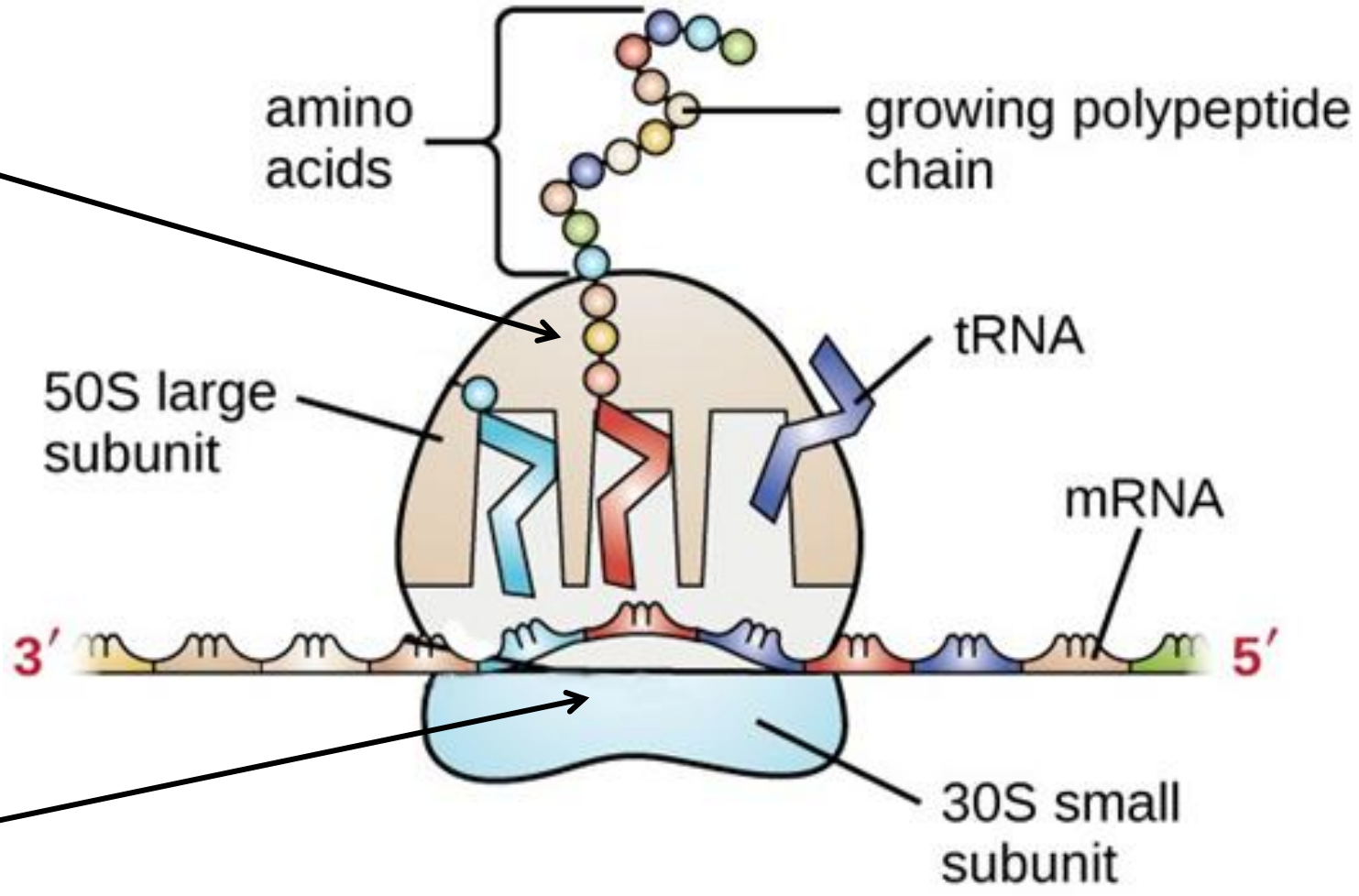
Blocage de l'élongation de la chaine polypéptidique

Activité bactériostatique

Aminosides

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

Activité bactéricide



Gentamicine

Spectre d'action

- Cocci G+ (*S. aureus méti-sensible et -résistant, E. faecium*)
- *Tous les G-, même 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-dépendante, le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) est souhaitable.

Toxicité

- Toxicité temps-dépendante
- Hépatotoxicité (CI si Child B)
- Perte de l'audition irréversible
- Néphrotoxicité réversible

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

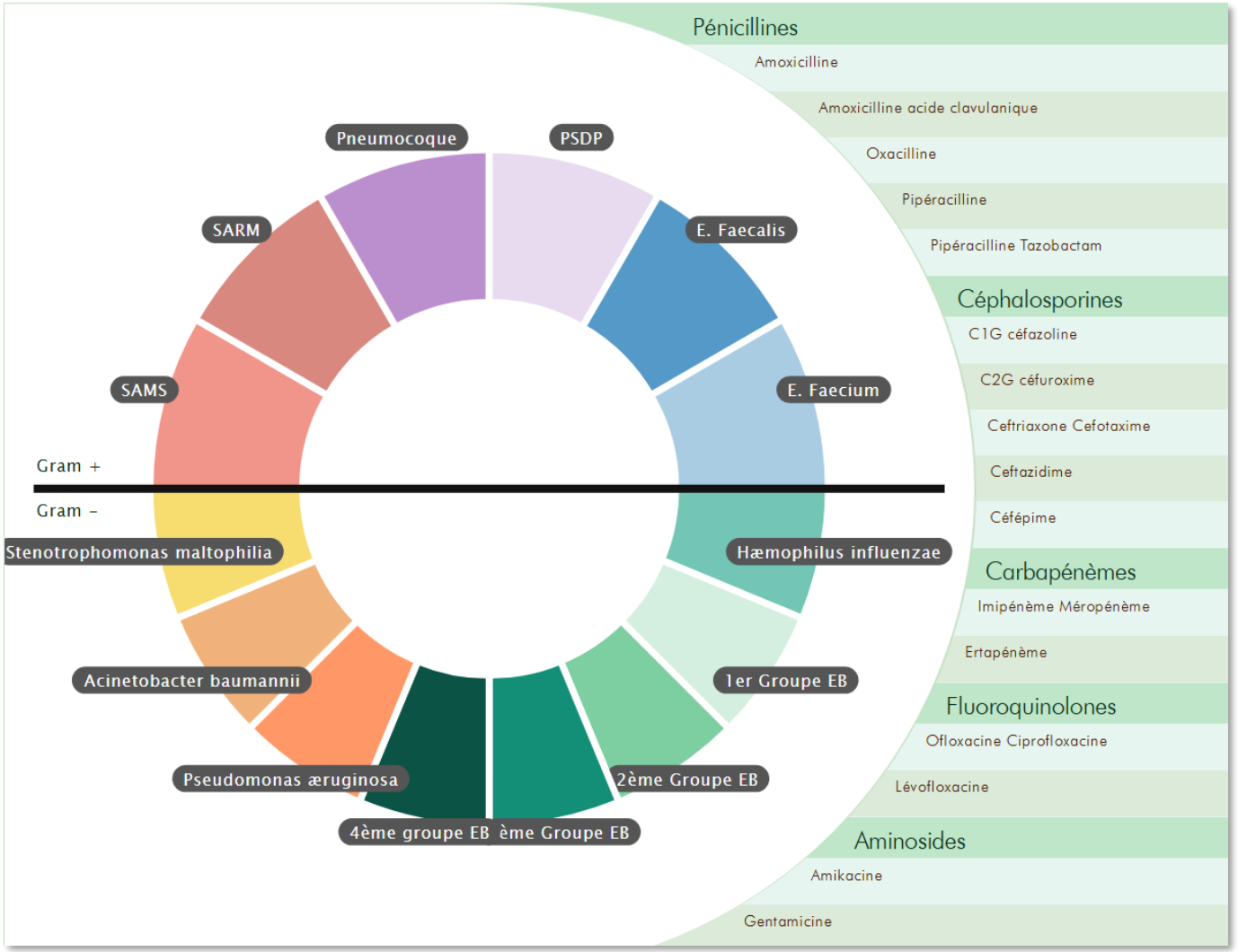
Toxicité

- Allongement du QT (demandez un ECG systématiquement!)
- Hépatotoxicité (CI si Child C)

- 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

- Identification 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 gènes de résistance

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

Facteurs liés au médicament

- Spectre d'action
- Pharmacocinétique
- Profil de toxicité

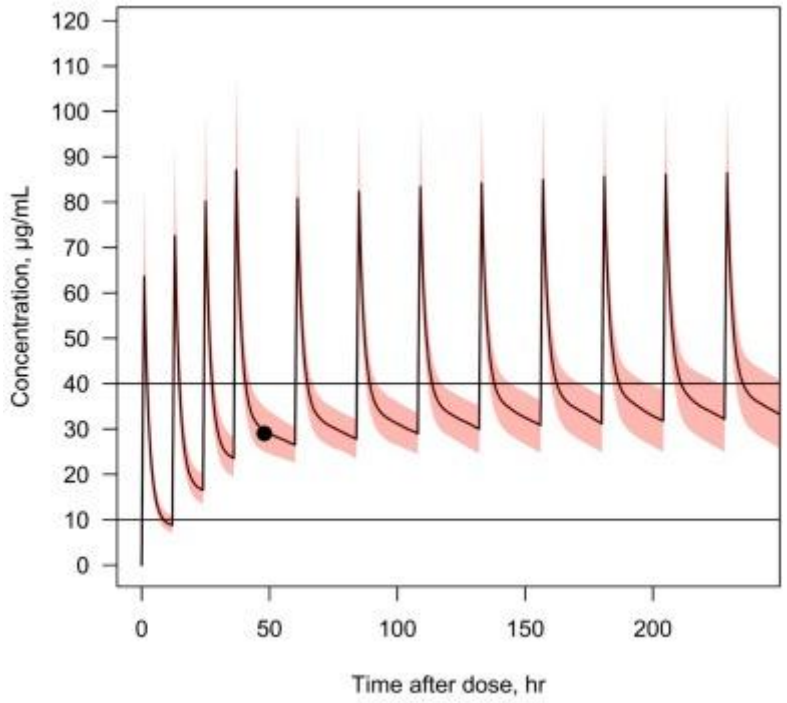
Choix de la molécule qui permet la **guérison clinique et biologique** (mais pas forcément bactériologique) du patient, en lui infligeant la **moindre toxicité possible**, avec le spectre d'action **le plus restreint possible**

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 dés que les résultats sont disponibles (en devenant donc un traitement « étiologique »)

Suivi thérapeutique des antibiotiques

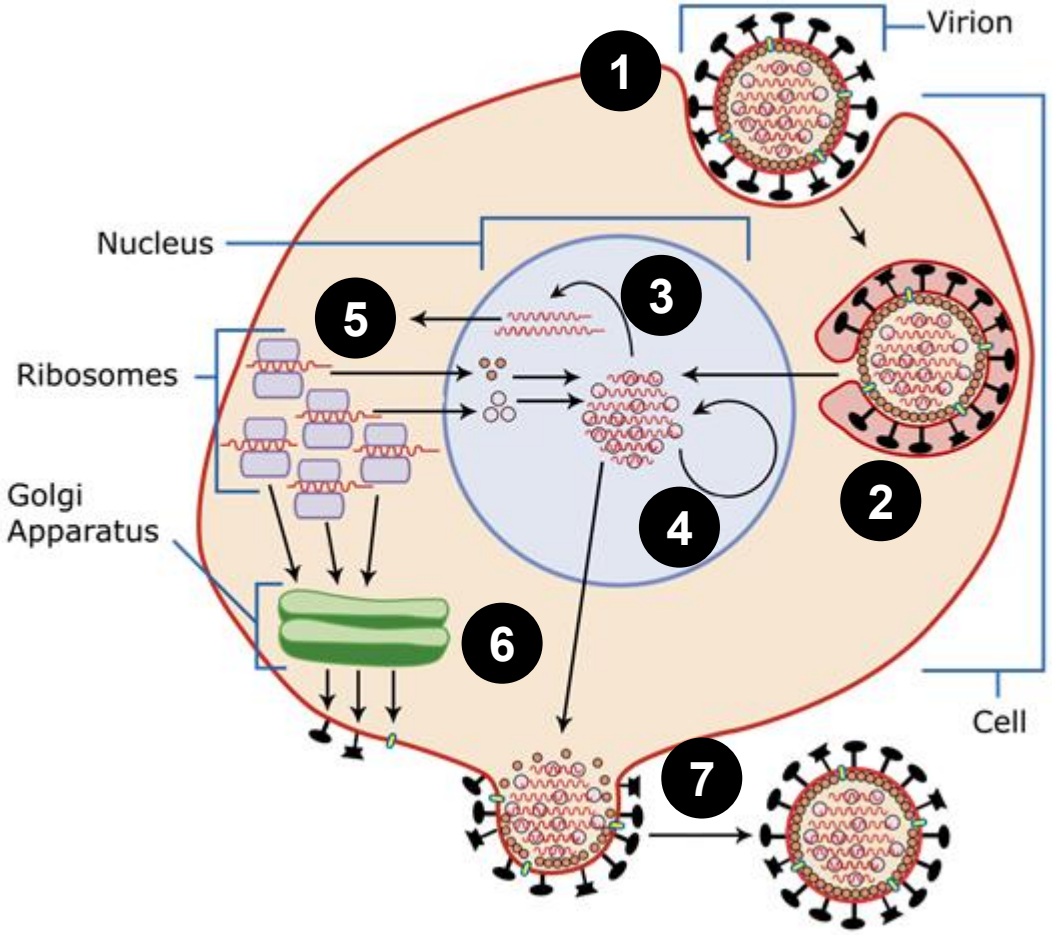
- Pour certaines molécules à marge thérapeutique étroit (CMI élevée, mais aussi risque de toxicité élevée)
- Et pour certains patients avec des caractéristiques physiologiques qui font varier rapidement et/ou grandement la pharmacocinétique (patients en soins critiques)
- Nous pouvons réaliser des dosages 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
1. Attachement et fusion des membranes
2. Décapsidation
3. Synthèse des acides nucléiques *Analogues nucléos(t)idiques* *Inhibiteurs non nucléos(t)idiques*
4. Intégration du génome viral
5. Transcription protéique
6. Assemblage des virions
7. Libérations des virions



Mécanisme d'action	Virus					
	Herpesviridae	VIH	VHB	VHC	SARS-Cov-2	Autres
Inhibiteurs de l'entrée		Maraviroc				Pavlizumab (VRS)
Analogues nucléosidiques et nucléotidiques	**Aciclovir** Ganciclovir Cidofovir	Lamivudine **Ténofovir** Emtricitabine Abacavir	Lamivudine **Ténofovir**	Sofosbuvir	Remdesivir	
Inhibiteurs directs de la polymérase	Foscarnet	Efavirenz Nevirapine				
Inhibiteurs de l'intégrase		-tegravir				
Inhibiteurs de la maturation protéique		-navir		-previr et -asvir	Nirmatrelvir	
Inhibiteurs de la libération des virions						Oseltamivir et Zanamivir (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

Ténofovir

Spectre d'action

- Virus de l'hépatite B (VHB)
- Virus de l'immunodéficience humaine 1 (VIH-1)

Pharmacocinétique

Toutes les formulations sont optimisées pour une seule prise orale quotidienne.

Toxicité

- Rénale, surtout si associé à d'autres médicaments néphrotoxiques
- Exacerbation de l'hépatite
- Ostéomalacie et ostéonécrose

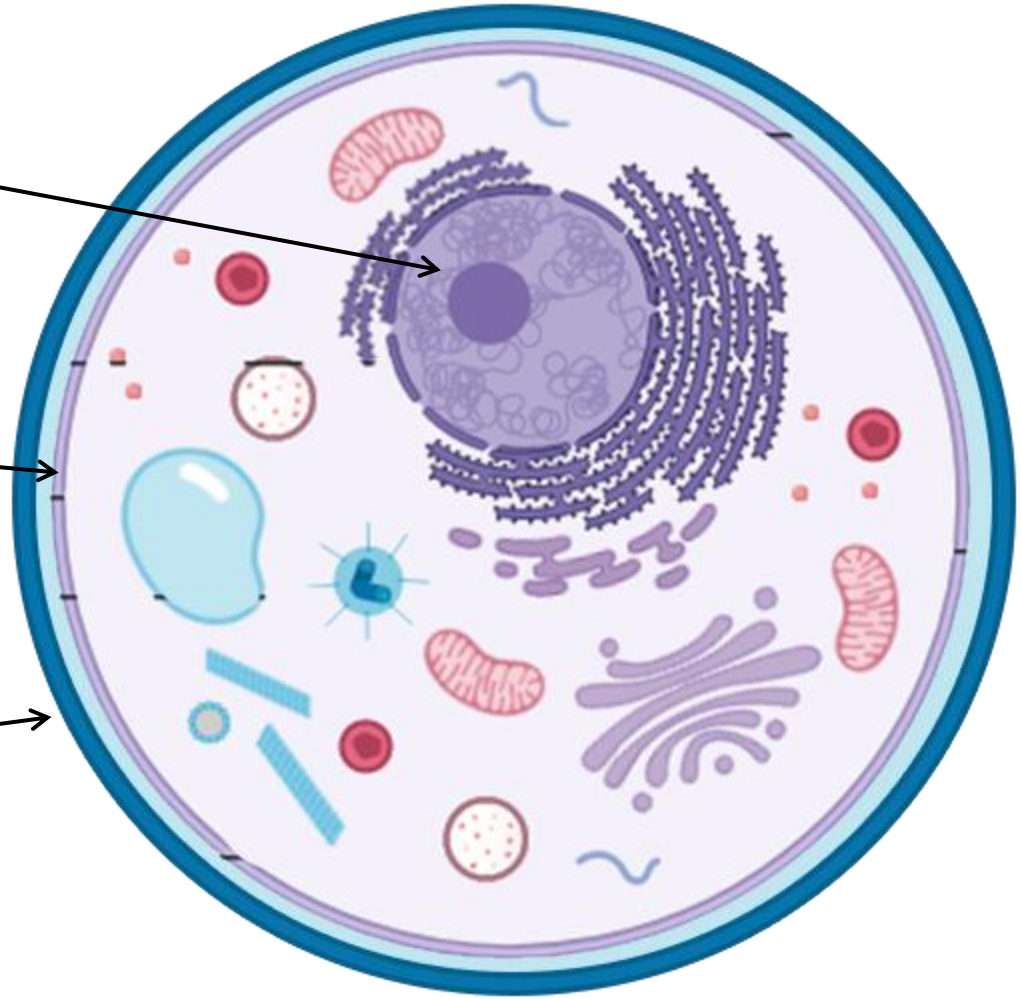
- La prophylaxie préexposition (PrEP) est basée sur la combination de deux molécules avec le même mécanisme d'action (inhibiteurs nucléotidiques de la transcriptase) : emtricitabine et ténofovir
- Le traitement de l'infection à VIH doit combiner trois molécules, avec au moins deux mécanismes d'action différents. Ce traitement permet d'obtenir une suppression constante de la charge virale.

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
Azolés : inhibition de la synthèse de l’ergostérol

Paroi fongique
Échinocandines : inhibition de la synthèse du béta-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 trés longue (30h)

Pour certaines indications (candidose vaginale) une dose unique est suffisante. Pour les autres, une administration orale par jour est suffisante.

Toxicité

- Hépatique, non dépendante de la dose
- Allongement du QT

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