

DFGSO 3 – UE Pharmacologie

Anti-infectieux

Antibiotiques - antifongiques

Olivier Mathieu

Département de Pharmacologie médicale & Toxicologie

Février 2021

Introduction

Pas un cours d'antibiothérapie : rationnel pharmacologique du rapport bénéfice/risque

Une classe pharmaco-thérapeutique indispensable ?

OUI : réduit la morbi-mortalité infectieuse, dont patients immunodéprimés de plus en plus nombreux

Des risques d'utilisation ?

OUI de 2 types :

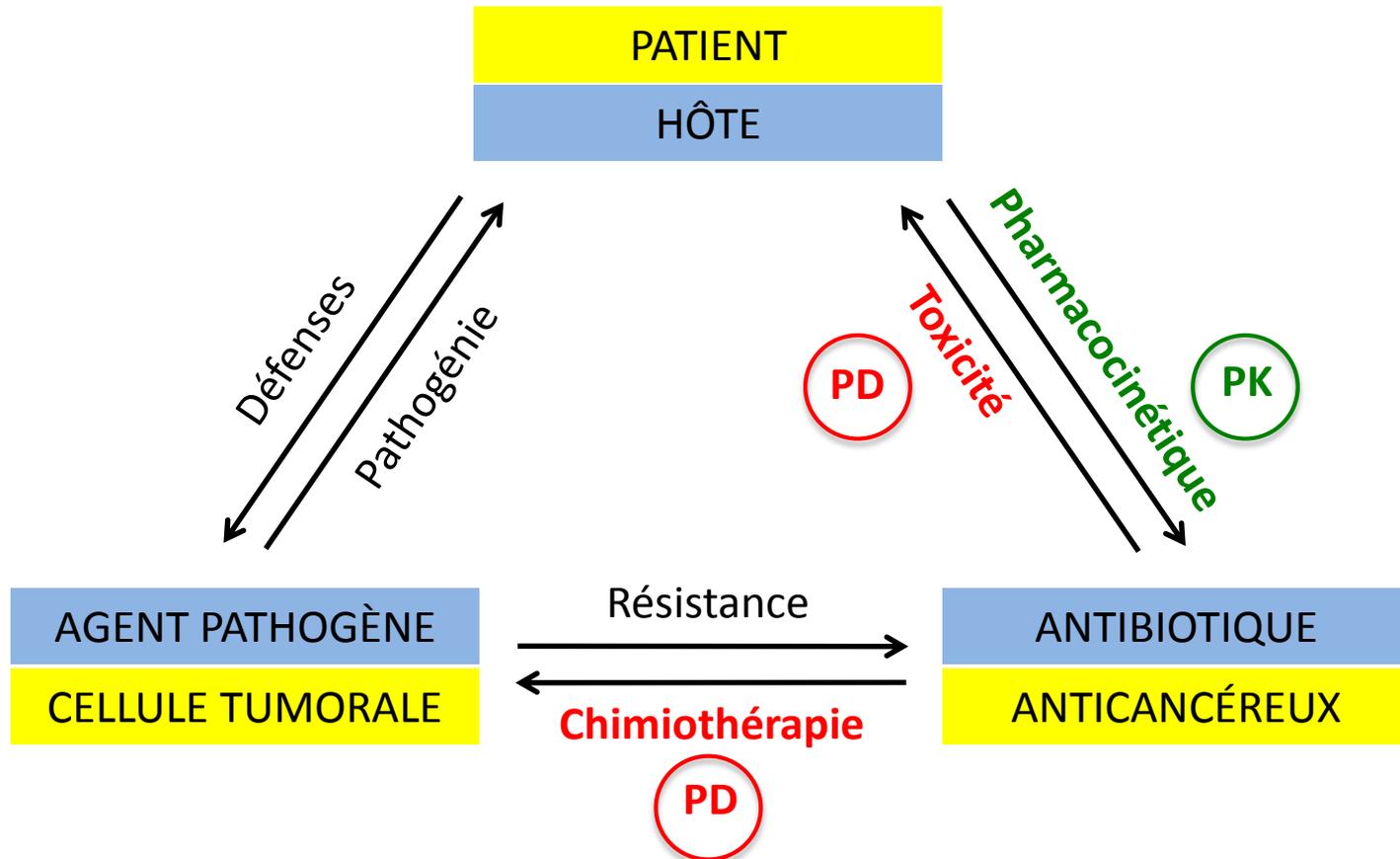
- Toxicité vis à vis du patient
- Résistance des micro-organismes (découvertes de nouvelles classes rares)

→ Utilisation rationnelle d'une classe pharmaco-thérapeutique clé

Quel est le but d'une antibiothérapie ?

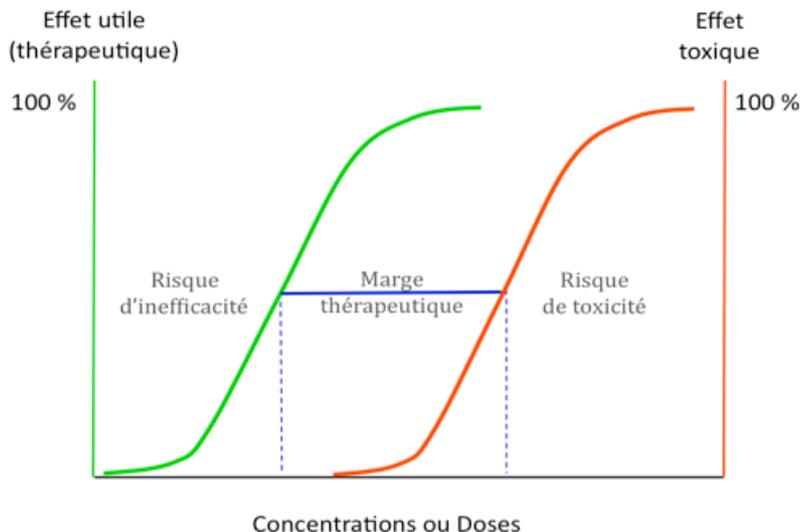
Permettre un déséquilibre en faveur défenses organisme

Problématique des chimiothérapies



Marge thérapeutique

- La **marge thérapeutique** d'un principe actif est définie par le rapport de ses concentrations (ou doses) toxiques sur ses concentrations (ou doses) efficaces.

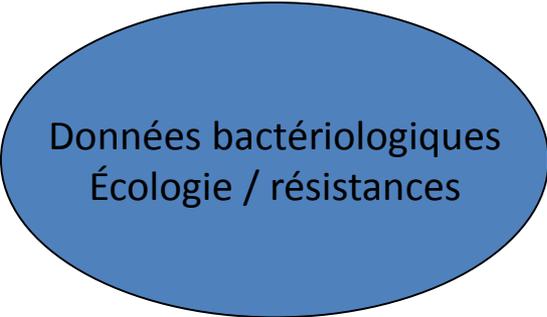


La marge thérapeutique est dite étroite si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques ; dans ce cas, un **Suivi Thérapeutique Pharmacologique** est parfois nécessaire (suivi régulier des concentrations plasmatiques pour l'ajustement individualisé de la dose).

Introduction

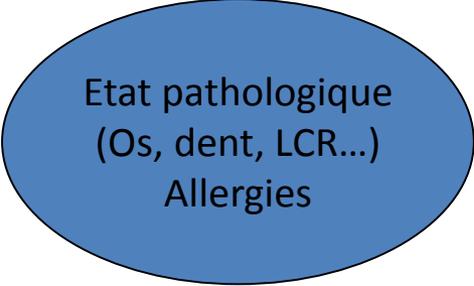
Éléments de pharmacologie à connaître → **critères de choix**

- Mode d'action = PD → résistances naturelles + toxicité



Données bactériologiques
Écologie / résistances

- Diffusion = PK → accès cible + voie d'administration



Etat pathologique
(Os, dent, LCR...)
Allergies

- Relation PK/PD : probabilité d'atteindre la cible

CMI : arrêt croissance : bactériostatique

Sensibilité intermédiaire : besoin doses élevées

CMB : 0.01% inoculum survie : bactéricide CMI=CMB FQ,β,A

→ Inoculum important, immunodéprimé, gravité

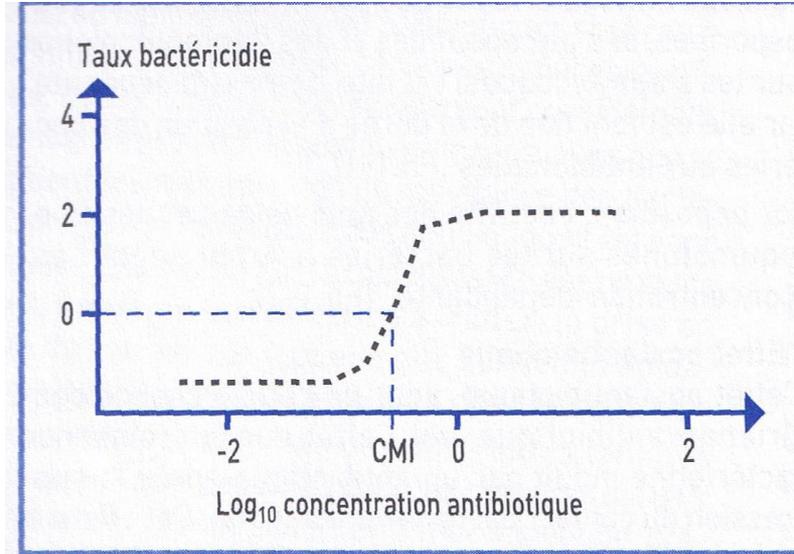
→ **Comparaison statistique** ou Antibiogramme spécifique

PD : Bases pharmacodynamiques

Efficacité temps-dépendante :

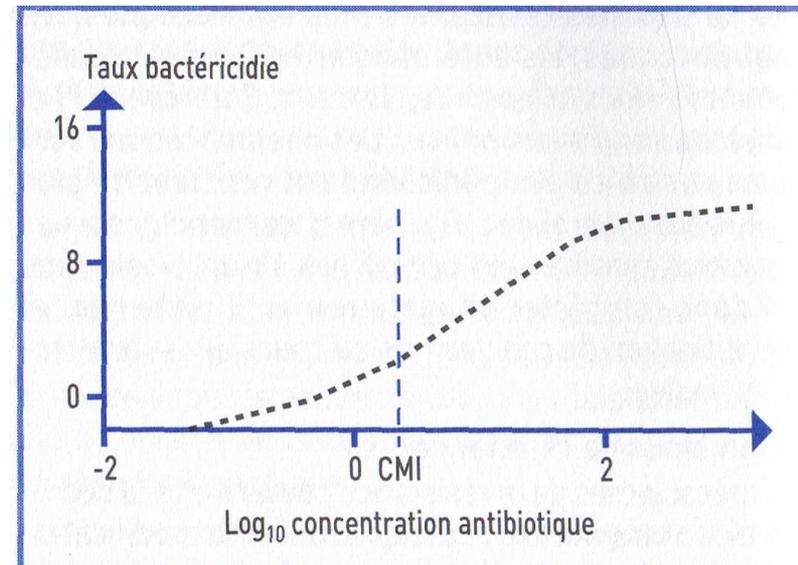
Pénicillines, glycopeptides

Céphalosporines (non recommandées)



Efficacité concentration-dépendante :

Aminosides (pour information)



PD : Bases pharmacodynamiques

Effet post-antibiotique : délai entre arrêt exposition et reprise croissance bactérienne

Effet inoculum : augmentation de la CMI du fait de l'abondance des bactéries (suppurations coliques), marqué pour les bêta-lactamines → drainage utile

Fenêtre de sélection de mutants résistants : intervalle de concentrations souvent > CMI

Toxicité dose-dépendante sauf réactions d'hypersensibilité

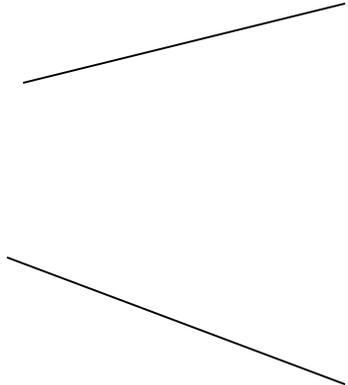
Intérêt des associations d'antibiotiques :

- Elargir le spectre
- Réduire le risque de résistance
- Recherche de synergie (β et A) :
 - Augmentation de la vitesse de bactéricidie
 - Réduire les doses individuelles nécessaires

PD : Bases pharmacodynamiques

RESISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES :

- problème d'importance croissante
 - phénomène connu pour :
 - toutes les familles d'antibiotiques
 - toutes les espèces bactériennes

⇒ limitation extension résistance par une meilleure utilisation des ATB
 - résistance intrinsèque
 - résistance acquise
 - chromosomique
 - plasmidique
 - modification de la pénétration des ATB
 - inactivation enzymatique
 - β lactamines (β lactamases)
 - modification de la cible
 - β lactamines
 - macrolides
- 

PK : Bases pharmacocinétiques

Résorption :

Biodisponibilité nulle : voie parentérale : **Glycopeptides**, certaines pénicillines

Biodisponibilité excellente : voie orale = parentérale : fluoroquinolones

Biodisponibilité moyenne : 50-70% voie orale moins efficace ou augmenter les doses : **pénicillines**

Interactions : **Tétracyclines** et cations divalents

Distribution :

Modérée : **Pénicillines**

Bonne : **Tétracyclines, Macrolides**

Sites difficiles : LCR, cerveau, os, prostate, milieux oculaires, végétations endocardiques

PK : Bases pharmacocinétiques

Demi-vie : Choix de la posologie

Temps-dépendants sans effet post-antibiotique → perfusion continue proposée **Glycopeptides**

Concentrations-dépendants avec effet post-antibiotique → 1 dose/j possible Aminosides (t_{1/2} 2h)

T_{1/2} longue → risque de résistance / **azithromycine**

Elimination :

IH : adaptation empirique dangereuse pour ATB à métabolisme hépatique

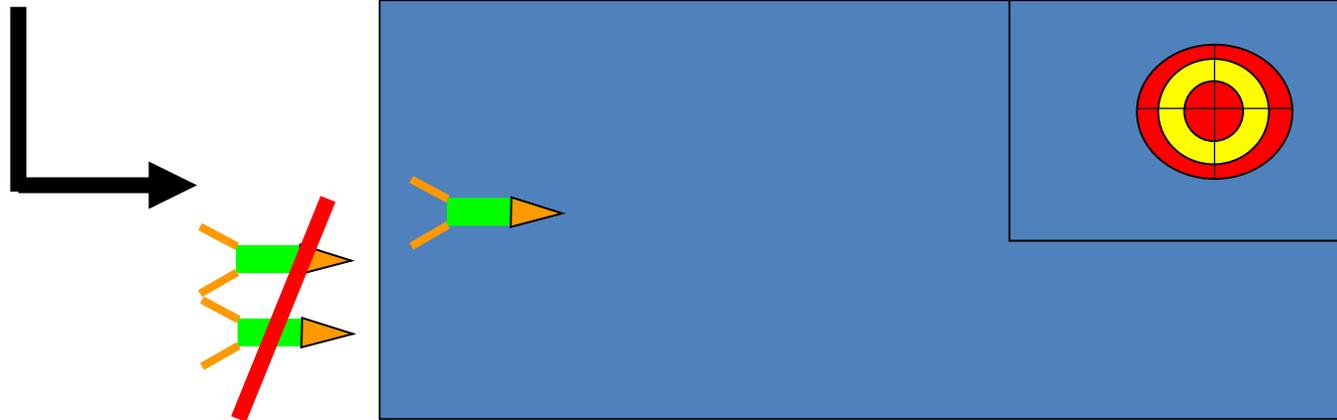
IR : adaptation selon clairance créatinine (Cokroft, MDRD) pour ATB à élimination rénale

STP souvent plus précis **Glycopeptides**

Atteinte de la cible thérapeutique

➔ **Obstacle 1 : passage des barrières = biodisponibilité**

Dose (mg, mg/kg, mg/m²...)

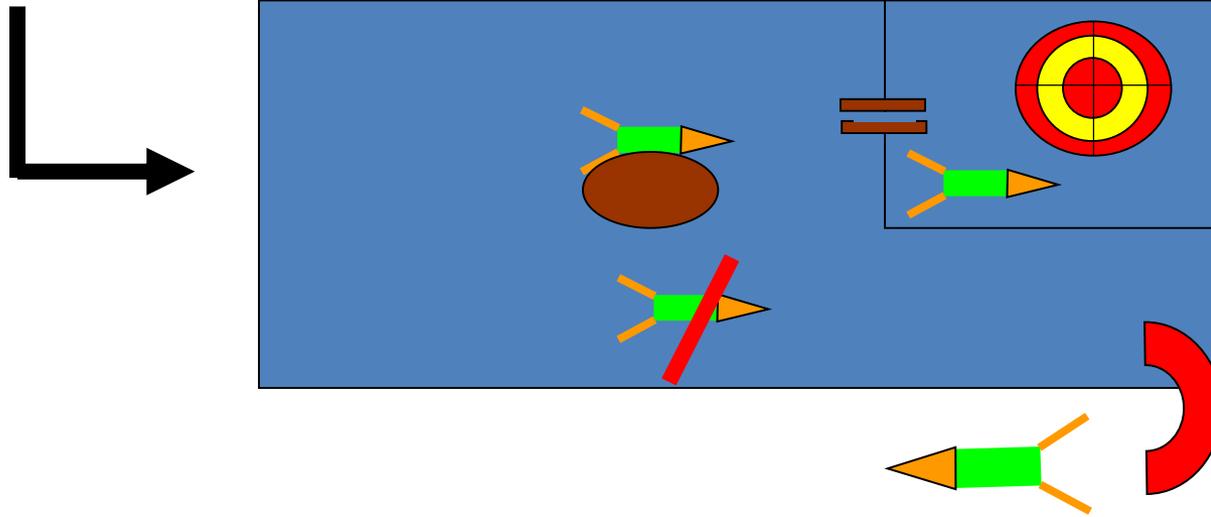


- Propriétés physico-chimiques : influence du bol lipidique ➔ **repas**
- Existence d'une surface de résorption : **patients atteints de pathologie digestive**
- Existence de transporteurs spécifiques / enzymes de dégradation ➔ **IAM**

Atteinte de la cible thérapeutique

→ Obstacle 2 : diffusion vers la cible

Dose (mg, mg/kg, mg/m²...)

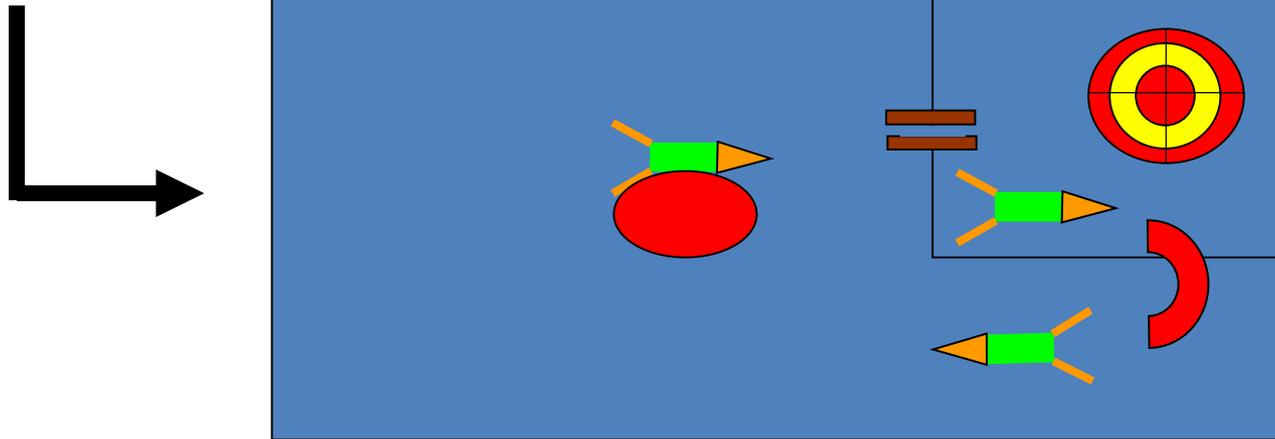


- Propriétés physico-chimiques : influence du pH (anesthésiques locaux et **inflammation**)
- Métabolisme : influence du **polymorphisme génétique** et des **co-médications**
- Fonctions métaboliques et excrétoires : **âge, insuffisance d'organe**

Atteinte de la cible thérapeutique

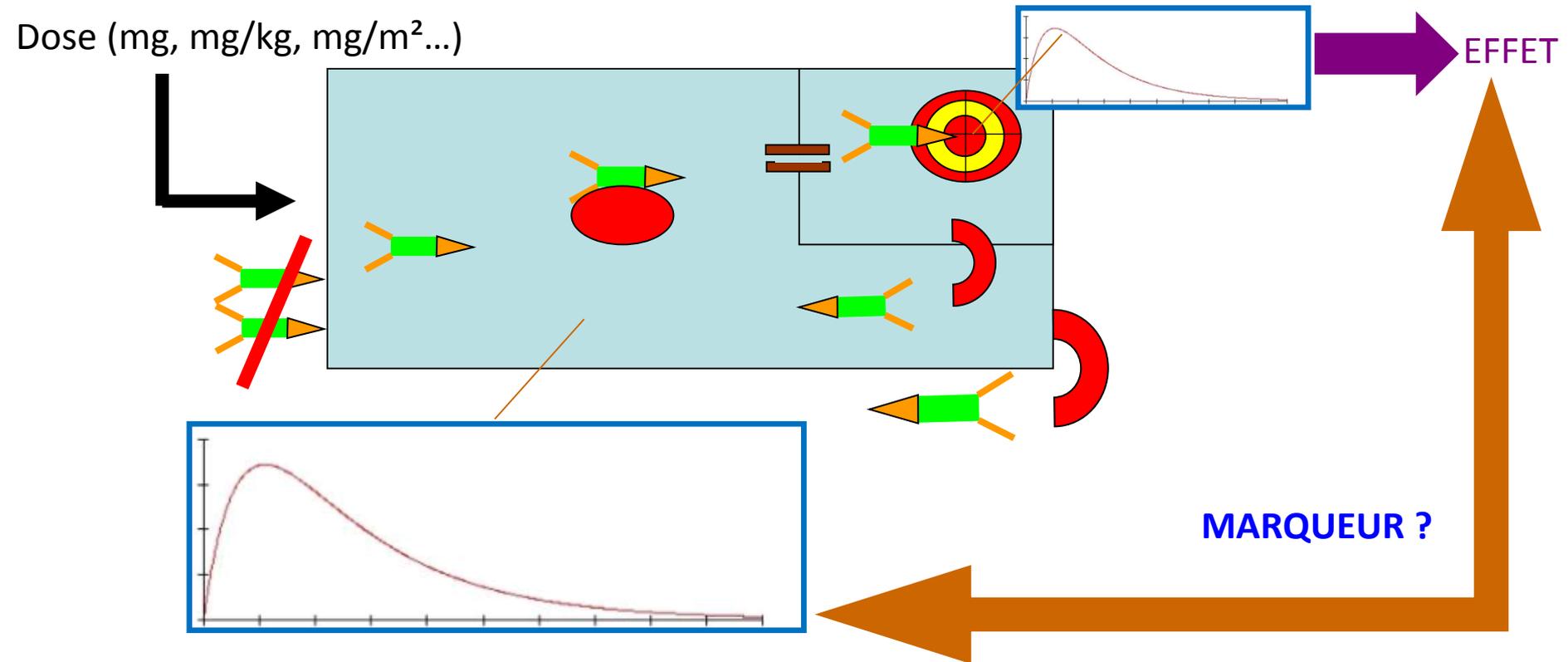
→ Obstacle 3 : concentration au niveau de la cible

Dose (mg, mg/kg, mg/m²...)



- Propriétés physico-chimiques : critère de choix d'antibiotique à spectre identique
- Influence du volume de distribution : **âge, grosse**se
- Existence de transporteurs d'influx / efflux → **IAM, résistances thérapeutiques**

Relation PK/PD : atteinte de la cible, concentrations au niveau de la cible, effet



L'étude de relation PK/PD permet l'identification d'un **marqueur** : paramètre pharmacocinétique (PK) bien corrélé à l'activité (PD), activité pouvant être une efficacité ou une toxicité.

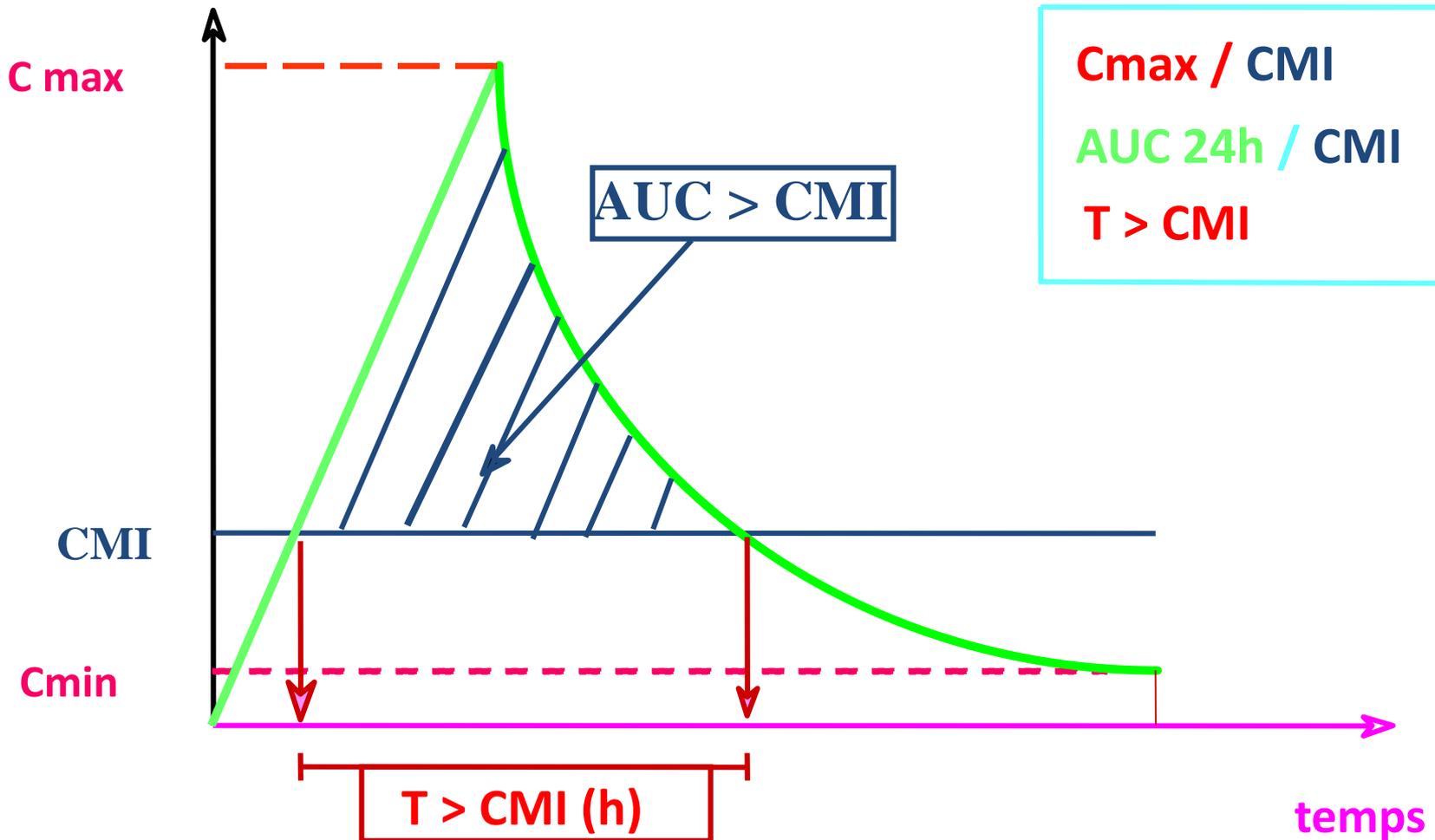
Bases PK/PD

QI : quotient inhibiteur = C_{max}/CMI

ASC inhibitrice (ASCI) = ASC/CMI

$T > CMI$: temps passé au-dessus de la CMI → pénicillines, glycopeptides

concentration



Recommandations septembre 2011 AFSSAPS :

Tableau 12 : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 2 g/j en 2 prises • azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* • clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises • spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises • clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline: 200 mg/jour en une prise† 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises <i>en cas d'allergie aux pénicillines:</i> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

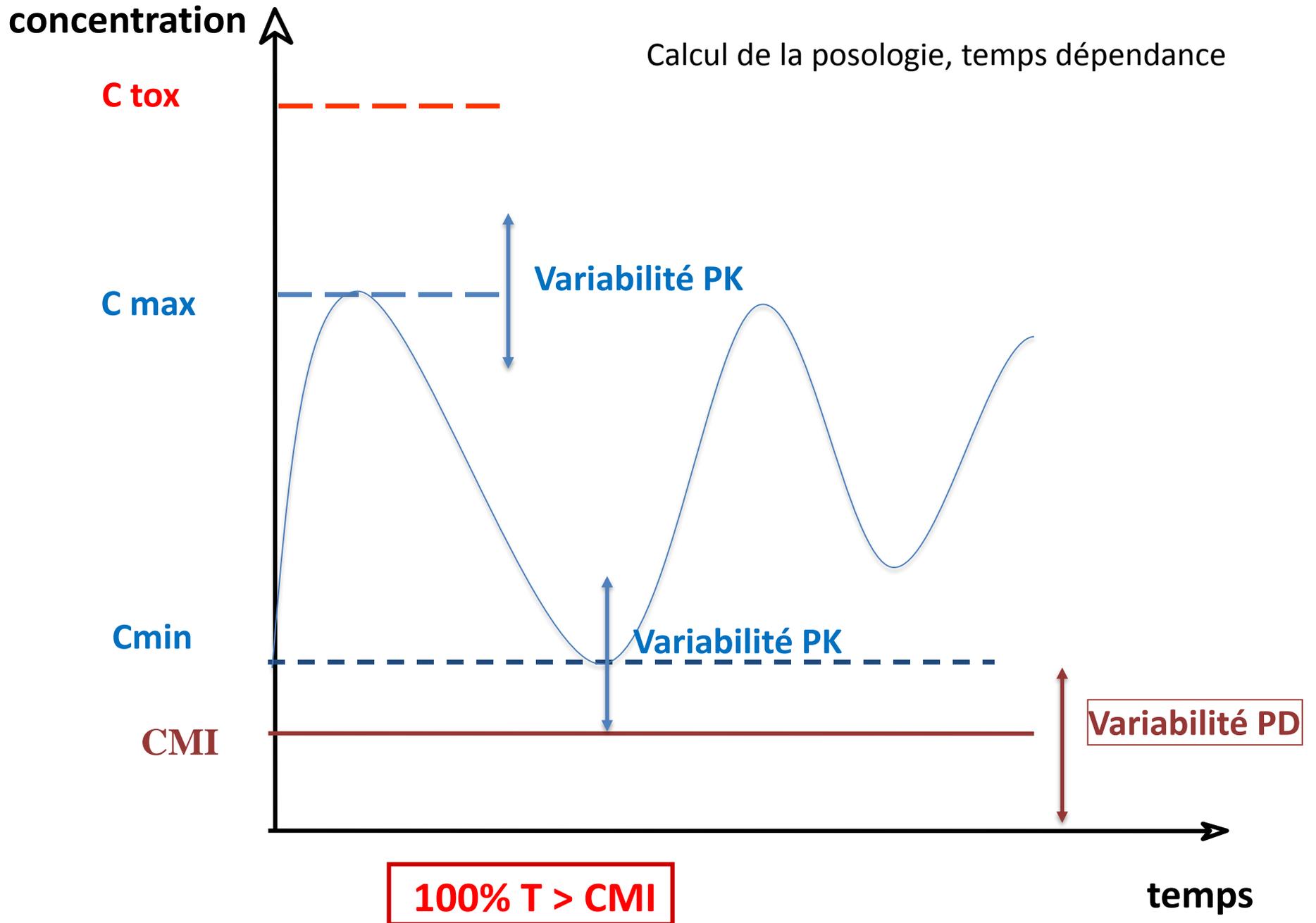
Durée des traitements: 7 jours, sauf *, † et ‡.

*: durée du traitement 3 jours.

†: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours.

‡: jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

Bases PK/PD – Approche statistique



Effets indésirables des antibiotiques

Hypersensibilité :

Fausses, privent d'une classe

Histamino-libération (anaphylactoïde) : syndrome de l'homme rouge (perf rapide vanco)

Veinite par dilution insuffisante, réaction au site d'injection

Souvenir d'éruptions non exploré

Vraies :

Surtout **β -lactamines** : type I, II, IV imprévisibles

Pneumopathie : **minocycline, β -lactamines**

Hépatite cholestatique (aussi mixte ou cytolytique) retardée 1-4sem : **amoxicilline-clavulanique**

Effets indésirables des antibiotiques

Toxicité d'organe :

- Hématotoxicité : hypoprothrombinémie (vitamine K et flore) : **bêtalactamines et tétracyclines**
- Neurotoxicité : hallucinations (**bêtalactamines à fortes doses**), hypertension (**tétracyclines**)
- Cardiotoxicité : **macrolides** sur QT
- Digestive : gastrite, oesophagite avec **doxycycline** à jeûn; diarrhée par dysmicrobisme; diarrhée par ligand sur la motiline (**macrolides**)
- Tendinopathie : fluoroquinolones intensité imprévisible (âge, corticoïdes)

Effets indésirables des antibiotiques

Phototoxicité :

Tétracyclines (érythèmes et phlyctènes circonscrits)

Photosensibilisation également sur zone protégée (urticaire), imprévisible

Thésaurismose : **Tétracyclines** dans l'os et la dent

Propriétés ligand : Récepteurs à la motiline : **macrolides** agonistes → diarrhées (et effet latéral)

Recommandations septembre 2011 ANSM

Recommandations :

- avis d'experts
- peu d'études relatives au niveau de preuves
- importance de l'expérience clinique = perspective du rationnel pharmacologique

Rapprochement des données :

- flore bactérienne
- paramètres PD
- paramètre PK
- contre-indications
- précautions d'emploi
- interactions médicamenteuses

Prélèvements microbiologiques : peu d'intérêt en pratique courante

Recommandations septembre 2011 ANSM

Réserver la prescription des antibiotiques aux situations nécessaires, peu fréquentes

Classes d'intérêt en médecine bucco-dentaire / Streptocoque, Lactobacillus, Actinomyces

- Pénicillines : amoxicilline (+ acide clavulanique en deuxième intention)
- Macrolides : spiramycine, azithromycine, clarithromycine
 - + Lincosamides : clindamycine
 - + Synergistines/streptogramines : pristinamycine
- 5-nitro-imidazolés : métronidazole
- Tétracyclines : doxycycline > 8 ans
- Glycopeptides réservé au milieu hospitalier

Groupes de patients (niveau risque croissant) :

- population générale
- patients immunodéprimés
- patients à risque élevé d'endocardite infectieuse (prothèse valvulaire, antécédents d'endocardite infectieuse, cardiopathie congénitale cyanogène = shunt)

Recommandations septembre 2011 ANSM

Antibiothérapie prophylactique :

- selon le risque infectieux et selon l'acte invasif, jamais en l'absence d'acte invasif
- limiter le risque d'endocardite infectieuse (recommandé si haut risque dont détartrage)
- limiter le risque d'infection locale et son extension éventuelle
- **prise unique 1h avant l'acte :**
 - 1° intention : amoxicilline 2g (50 mg/kg enfant)
 - 2° intention : clindamycine 600 mg (20 mg/kg enfant > 6 ans)

Antibiothérapie curative :

- subordonné à l'existence d'un foyer infectieux
- complète la prise en charge locale impérative (débridement, drainage, chirurgie)
- respect des posologies et durées de traitement **7 jours sauf azithromycine et doxycycline**
- monothérapie en première intention (sauf parodontite agressive)
- deuxième intention : échec du traitement de première intention ou alternative
- retentissement général et/ou terrain à risque et/ou voie orale impossible → hospitalisation

Recommandations septembre 2011 AFSSAPS :

Tableau 12 : Schémas d'administration préconisés chez l'adulte (posologies quotidiennes établies pour un adulte à la fonction rénale normale)

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 2 g/j en 2 prises • azithromycine: 500 mg/j en 1 prise* • clarithromycine: 1 000 mg/j en 2 prises • spiramycine: 9 MUI/j en 3 prises • clindamycine: 1 200 mg/j en 2 prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline: 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises et azithromycine: 500 mg/jour en une prise* ou clarithromycine: 1 000 mg/jour en deux prises ou spiramycine: 9 MUI/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline: 200 mg/jour en une prise[†] 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 1,5 g/jour en trois prises ou 2 g/jour en deux prises et métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises <i>en cas d'allergie aux pénicillines:</i> • métronidazole: 1 500 mg/jour en deux ou trois prises 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 2 g/jour en deux prises à 3 g/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine: 2 g/jour en deux prises

Durée des traitements: 7 jours, sauf *, † et ‡.

*: durée du traitement 3 jours.

†: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours.

‡: jusqu'à amendement des signes infectieux locaux.

Recommandations septembre 2011 AFSSAPS :

Tableau 13 : Schémas d'administration préconisés chez l'enfant (posologies quotidiennes établies pour un enfant à la fonction rénale normale, sans dépasser la dose adulte)

Renvoi vers tableaux 8 à 11	Traitement de première intention	Traitement de deuxième intention
I cas général	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises • azithromycine (hors AMM): 20 mg/kg/jour en une prise – 3 jours* • clarithromycine (hors AMM): 15 mg/kg/jour en deux prises • spiramycine: 300 000 UI/kg/jour en trois prises • clindamycine†: 25 mg/kg/jour en trois ou quatre prises 	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) • amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux prises et métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises • métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises et azithromycine (hors AMM): 20 mg/kg/jour en une prise* ou clarithromycine (hors AMM): 15 mg/kg/jour en deux prises ou spiramycine: 300 000 UI/kg/jour en trois prises
II maladies parodontales nécrosantes	<ul style="list-style-type: none"> • métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises 	
III parodontite agressive localisée	<ul style="list-style-type: none"> • doxycycline: 4 mg/kg/jour en une prise‡ 	
IV parodontite agressive localisée ou généralisée	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline: 50 à 100 mg/kg/jour en deux ou trois prises et métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux ou trois prises en cas d'allergie aux pénicillines: • métronidazole: 30 mg/kg/jour en deux prises ou trois 	
V sinusite maxillaire aiguë d'origine dentaire	<ul style="list-style-type: none"> • amoxicilline-acide clavulanique (rapport 8/1): 80 mg/kg/jour en trois prises (dose exprimée en amoxicilline) 	<ul style="list-style-type: none"> • pristinamycine‡: 50 mg/kg/jour en deux prises

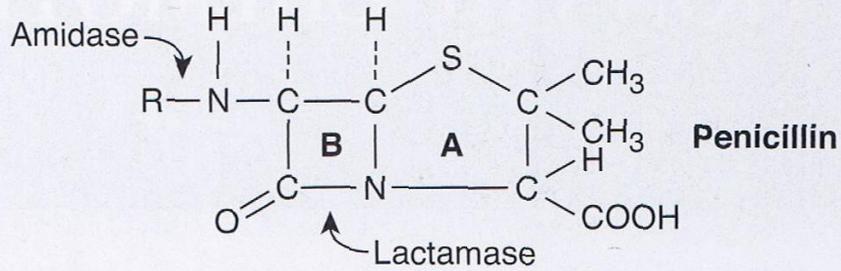
Durée des traitements: 7 jours, sauf * et ‡.

*: durée du traitement 3 jours.

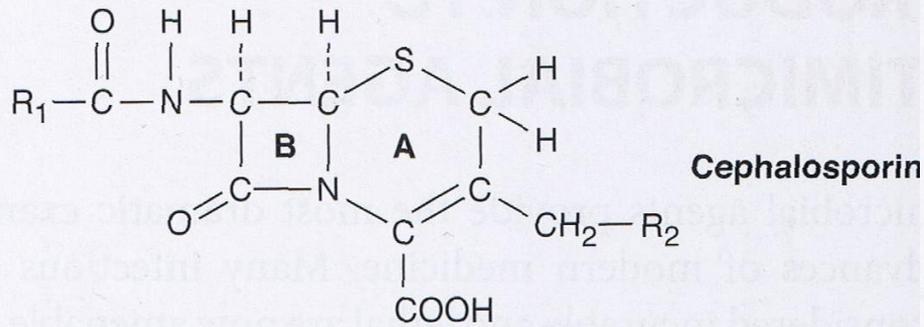
†: du fait des présentations pharmaceutiques de la clindamycine et la pristinamycine disponibles pour la voie orale, ces antibiotiques sont recommandés chez l'enfant à partir de 6 ans (prise de gélule ou comprimé contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans, par risque de fausse route). La clindamycine peut être utilisée par voie intraveineuse chez l'enfant à partir de 3 ans.

‡: en une prise, le midi ou le soir, pendant le repas, au plus tard une heure avant le coucher; en dessous de 60 kg, 200 g le premier jour puis 100 mg les jours suivants. Durée du traitement: 14 jours. L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire.

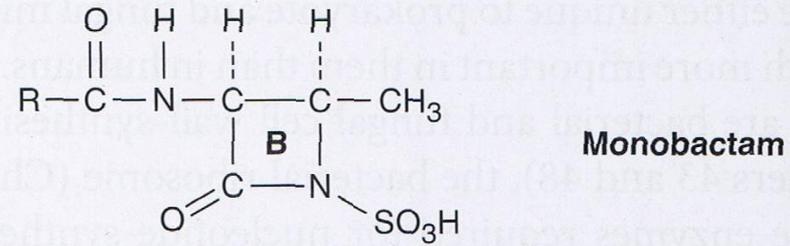
Bêtalactamines



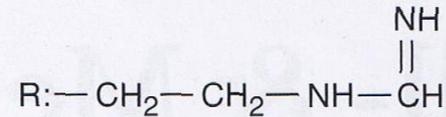
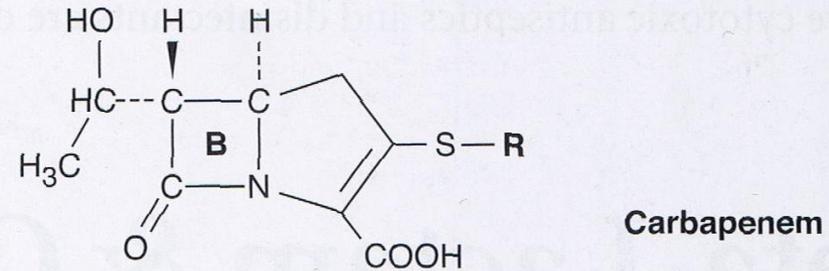
Substituted 6-aminopenicillanic acid



Substituted 7-aminocephalosporanic acid



Substituted 3-amino-4-methylmonobactamic acid
(aztreonam)



Substituted 3-hydroxyethylcarbapenemic acid

Bêtalactamines

Mécanismes d'action :

Liaison aux enzymes de synthèse du peptidoglycane = PLP (PBP)

Bactériostatique par inhibition de la transpeptidation

Bactéricidie : lyse par rupture de la paroi fragilisée (pression osmotique) + autolysines

Temps-dépendance sans effet post-antibiotique, effet inoculum

Association (hors champ bucco-dentaire) :

-synergique avec aminosides (cocci + et bacilles -) augmentation vitesse de bactéricidie

-additif ou indifférente avec FQ

Résistances :

Modification de la PLP

Production d'enzyme de dégradation : bêtalactamases

Diminution de la perméabilité de la membrane externe (bacilles -)

Bêtalactamines

Pharmacocinétique :

Résorption digestive médiocre ou moyenne : voie parentérale unique ou si sévère

Diffusion satisfaisante sauf œil, prostate, os. LCR variable selon molécule et inflammation

Dialysables (peu liées)

Élimination rénale rapide dont sécrétion ($t_{1/2}$ 1-2h) : 2-6 administrations /j, adaptation IR

Pénicillines A

Voie orale bonne **amoxicilline** (**Clamoxyl po**, IV,IM), moyenne pour ampicilline (Totapen)

Indications :

Probabilistes : **stomatologie**, pneumonie, BPCO, méningites, Lyme, endocardite, état fébrile de la grossesse, érysipèle

Documentées : angine aiguë à streptocoque, *Helicobacter pylori*, infection urinaire (excrétion forme active)

Interaction : méthotrexate par compétition pour la sécrétion active tubulaire

Inhibiteurs de bêtalactamase

Acide clavulanique

Bêtalactamine à activité antibactérienne intrinsèque très faible

Sert de cible aux bêtalactamases

Association fixe : Augmentin po/IV (amoxicilline - acide clavulanique)

Synergie nécessite :

- Présence association au site d'action avec égalité des durées
- Dosage adapté à l'inoculum et au type de bêtalactamase

Spectre : pénicillinases, bêtalactamases à spectre étendu (BLSE), bêtalactamases des anaérobies stricts

Résistance : céphalosporinases chromosomiques BGN

Inefficacité : staphylocoque méti-R (mutation)

Pas diffusion LCR, élimination urinaire active

Indications :

Augmentin : traitement de 2° intention odontologie, ORL, pneumonie communautaire avec facteur de risque mais pas facteur de gravité

Effets indésirables des pénicillines

Réactions allergiques

- **urticaire**
- **éruptions cutanées (rash)**
- **oedème de Quincke**
- **gêne respiratoire (bronchospasme)**
- **choc anaphylactique (exceptionnel)**

Rash cutané allergique

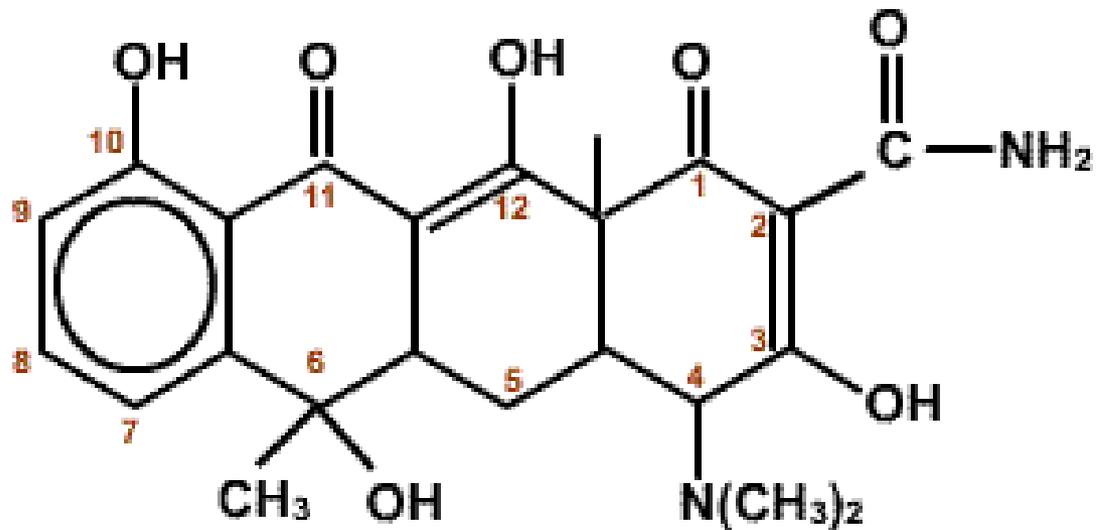
- le plus commun
- 50% des cas : pas de récurrence
- rash chez 50 à 100% des patients présentant une mononucléose infectieuse ⇒ CI



Autres effets indésirables

- **troubles digestifs**
 - **nausées**
 - **vomissements**
 - **diarrhées**
- **colites pseudo-membraneuses**

Tétracyclines



tétracycline

chlortétracycline	Cl (7)
oxytétracycline	OH (5)
déméclocycline	OH (6) Cl (7)
methacycline	OH (5) = CH ₂ (6)
doxycycline	OH (5) CH ₃ (6)
minocycline	H,H (6) N(CH ₃) ₂ (7)

Tétracyclines

Mécanismes d'action :

Inhibition de la synthèse protéique (liaison 30S)

Bactériostatique

Puissance in vitro plus élevée pour doxycycline et minocycline

Résistance par efflux trop fréquente pour usage courant, protection ribosomale (protéine fixatrice), inactivation enzymatique.

Pharmacocinétique :

Résorption intestinale excellente (diminuée par cations divalents), diffusion poumon, peau, liquide pleural, os, mauvaise LCR, concentrations intracellulaires élevées.

Excrétion biliaire forme active pour doxycycline et minocycline, T1/2 18h

Indication limitée : parodontite agressive localisée par Doxycycline (Doxy)

Durée 14 jours

Précaution : pendant le repas, 1/j, au plus tard 1h avant le coucher

Tétracyclines

Effets indésirables :

- Digestifs dont ulcérations oesophagiennes → modalités de prise
- Dysmicrobisme (dont vitamine K)
- Phototoxicité
- Coloration brunâtre + hypodysplasie émail (<8ans)
- Vertiges
- Atteintes hématologiques, toxidermie (minocycline), candidose vaginale, toxicité hépatique, acidose tubulaire

Interactions : CI rétinoïdes, majoration activité AVK

CI : femme enceinte, < 8ans

Usage local :

- Minocycline : PAROCLINE gel dentaire pour la poche parodontale
- Complément du traitement mécanique de la parodontose

Macrolides

Noyau macrocyclique lactone avec chaînon en

C14 : clarithromycine, erythromycine, **ketolides** : telithromycine analogue 3-ceto

C15 : azithromycine

C16 : josamycine, midecamycine, spiramycine

Mécanismes d'action :

Inhibition de la synthèse protéique (liaison 50S)

Bactériostatique

Résistance :

- Naturelle : gram – par imperméabilité (exception clarythromycine)
- Acquisée : modification cible, croisée lincosamides, streptogramines B mais non kétolides

Macrolides

Pharmacocinétique :

Résorption variable selon individus

Influence du repas selon molécule : clarithromycine pendant, autres en dehors

Bonne diffusion sauf LCR, dont macrophages et polynucléaires

Azithromycine cinétique lente, plus concentrée en intracellulaire : réduction prises et durée (accumulation : 3 jours de traitement)

Métabolisme hépatique et excrétion biliaire (cycle entéro-hépatique)

Indications : odontologiques et assez variées par ailleurs dont alternative aux pénicillines

Macrolides

Effets indésirables :

- Digestifs
- Cutanés,
- Hépatites cytolitiques rarement
- Acouphènes à surdité sujet âgé en cas IH, IR
- Allongement QT dont télithromycine

Voie orale :

Spiramycine (Rovamycine), clarithromycine (Zeclar), azithromycine (Zithromax)

Association : Birodogyl spiramycine+métronidazole (odontologie)

Interactions médicamenteuses majeures

Par inhibition du CYP 3A4 : risques à conséquences cliniques graves

- ➔ Dérivés de l'ergot de seigle (migraine) : crises hypertensives
- ➔ Anticonvulsivants : déséquilibre du traitement, toxicité
- ➔ Rétinoïdes (acné) : hypertension intracrânienne
- ➔ Immunosuppresseurs : déséquilibre du traitement, toxicité
- ➔ Anticoagulants oraux : déséquilibre du traitement (hémorragie)
- ➔ Statines : crampes, rhabdomyolyses
- ➔ Médicaments et torsades de pointe (antihistaminiques H1)

Risque variable selon les molécules

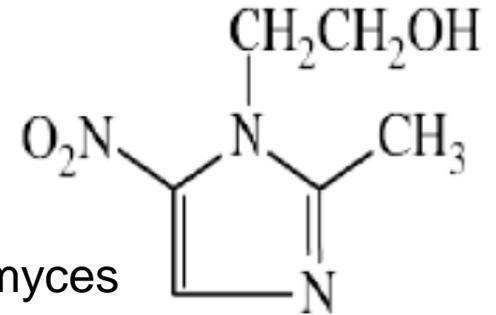
- Élevé : érythromycine
- Modéré : clarithromycine, josamycine, midécamycine, roxithromycine, télithromycine
- Faible : spiramycine, azithromycine

Métronidazole

Traitement des infections anaérobies

Mode d'action :

Bactéricide par action sur l'ADN, action notamment sur actinomyces



METRONIDAZOLE

Pharmacocinétique :

Biodisponibilité : 100%, bonne diffusion tissulaire, t_{1/2} 7h, élimination mixte

Voie orale :

Métronidazole : Flagyl®

Association avec macrolides : métronidazole + spiramycine : Rodogyl® Birodogyl®

Inhibiteur du métabolisme hépatique des anticoagulants oraux : risque hémorragique

Eviter la prise de boissons alcoolisées : effet antabuse

Grossesse : CI 1° trimestre

Médicaments antifongiques

Contexte

Augmentation de l'incidence des infections fongiques chez l'homme par augmentation de la population des patients immunodéprimés :

-cancer et chimiothérapie

-greffe de moelle et transplantation

-VIH

Cause invasion fongique = déséquilibre balance défense / écologie / pathogénie (bain de bouche)

Premier antifongique systémique efficace = amphotéricine B

Amélioration de la toxicité avec des formes liposomales

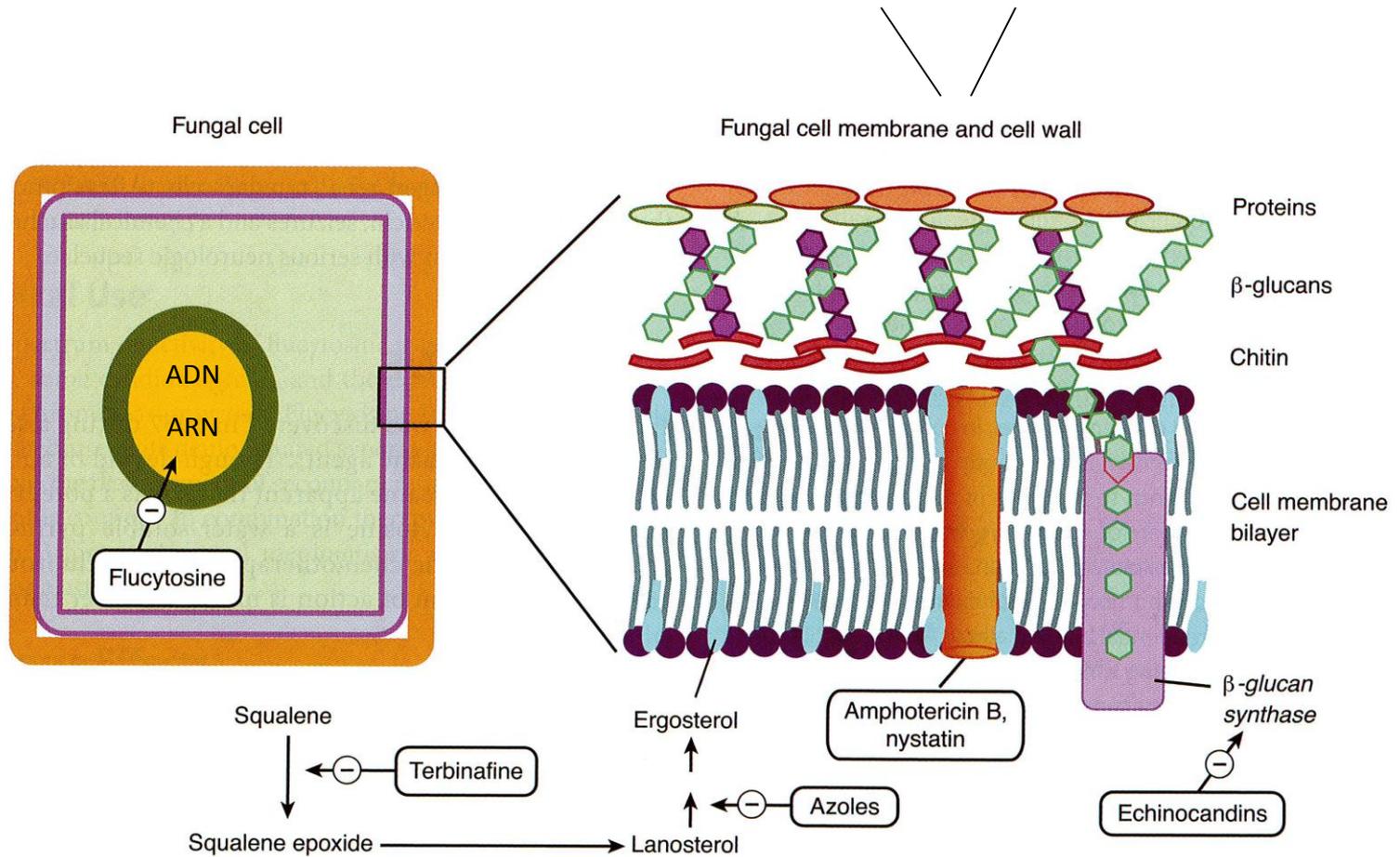
Puis azolés (voie orale et parentérale) échinocandines (voie parentérale seule)

Apparition de résistance

Stratégie d'associations

Bases pharmacodynamiques

Cible principale : paroi et membrane fongique : sélectivité

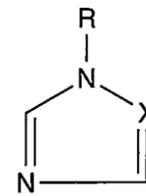


Mode d'action mal connu : griséfuline

Antifongiques azolés

Imidazolés : kétoconazole, **miconazole**

Triazolés : itraconazole, **fluconazole**, voriconazole, posaconazole



X = C, imidazole
X = N, triazole

Mécanisme d'action

Inhibition de la synthèse fongique de l'ergostérol par **inhibition d'une CYP450** → **interactions 3A4**

Cible : C14 déméthylase convertissant lanostérol en ergostérol

Triazolés plus sélectifs, moins d'interaction potentiellement

Temps-dépendance, effet post-antifongique, activité corrélée à AUC/CMI

Spectre : **Candida**, *C. neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, dermatophytes + *Aspergillus* pour itraconazole et voriconazole

Résistance : mécanismes multiples, acquis, souches résistantes augmentation

Effets indésirables : hématologiques, neurologiques (sommolence, confusion), allongement QT, tératogènes

Antifongiques azolés topiques

Miconazole

Daktarin gel buccal

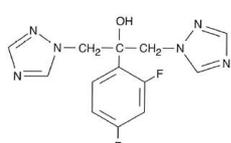
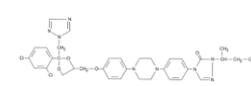
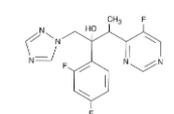
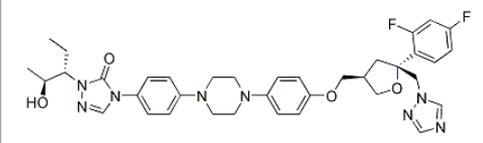
Loramyc cp muco-adhésif gingival 50mg : candidose dans l'immunodépression



Interactions :

PD : QT avec macrolides, PK : immunosuppresseurs, statines, AVK, sulfamides hypoglycémiantes



	Fluconazole 	Itraconazole 	Voriconazole 	Posaconazole 
Biodisponibilité	90 %	55%	96 %	x4 si repas riche en graisses
Tmax	0.5 – 1.5 h	2 – 5 h	1 – 2 h	3 h
Fixation protéique	12 %	99 %	58 %	98 %
Diffusion	Tissulaire + LCR	Tissulaire	Tissulaire + LCR	Tissulaire
Voie d'élimination	Rein	CYP 3A4	2C19,2C9,3A4	Bile, glucuroconjugaison
Demi-vie	30 h	20 h	6 h	35 h
Particularité(s)	/	/	Métabolisme saturable et dépendant du polymorphisme CYP 2C19	Absorption saturable Biodisponibilité fortement diminuée (-50%) en cas de diarrhée ou mucite
Effets indésirables spécifiques	Rares	Neuropathies	Troubles visuels, neurologiques, rénaux	Troubles rénaux, visuels, auditifs