LES ANTI-INFECTIEUX

Fondamentaux, bon usage et pratique courante

01 Définition et contexte

Que sont les anti-infectieux et quelles classes médicamenteuses regroupent-ils?



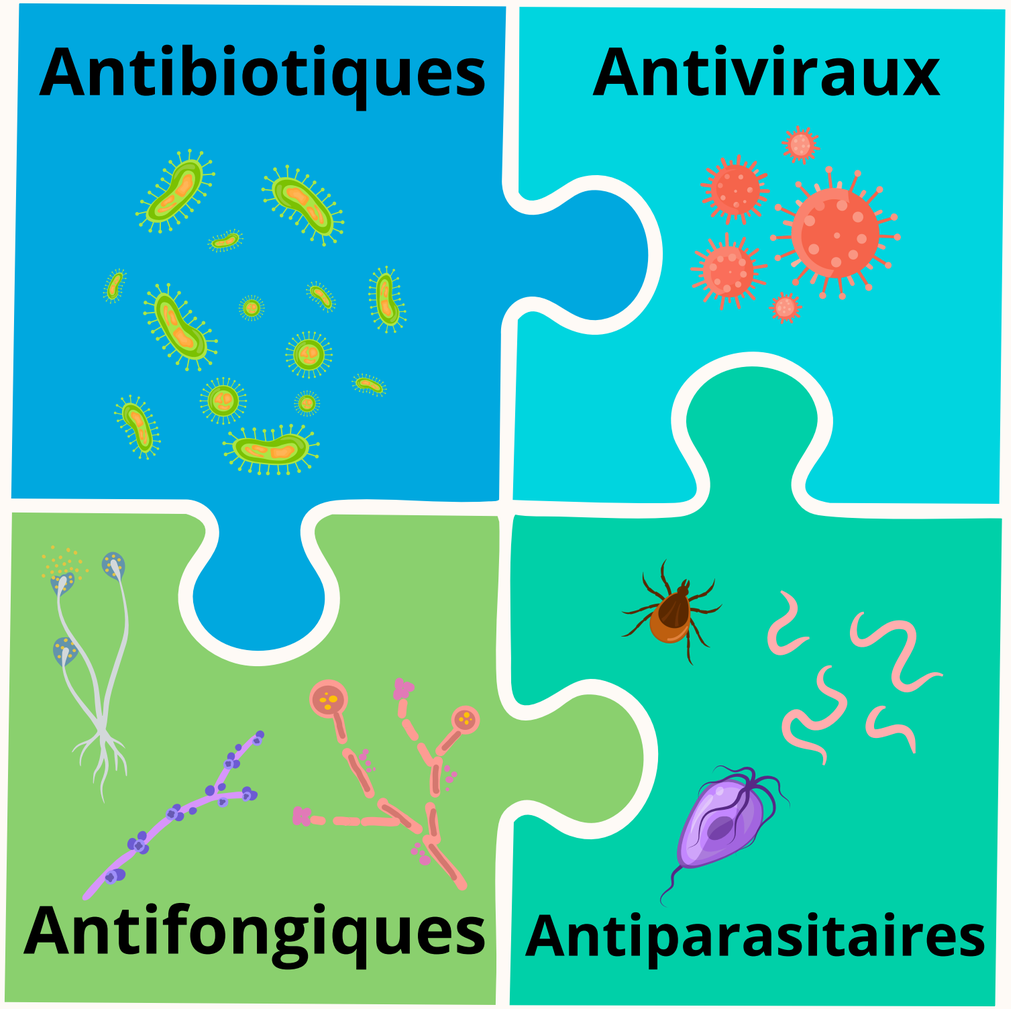
01 Définition et contexte

Que sont les anti-infectieux et quelles classes médicamenteuses regroupent-ils?

Définition : les anti-infectieux sont des médicaments utilisés pour **prévenir ou traiter les infections** causées par des **micro-organismes**

Ils peuvent agir :

- en tuant directement le micro-organisme = **activité microbicide**
- ou en bloquant sa multiplication = **activité microbiostatique**

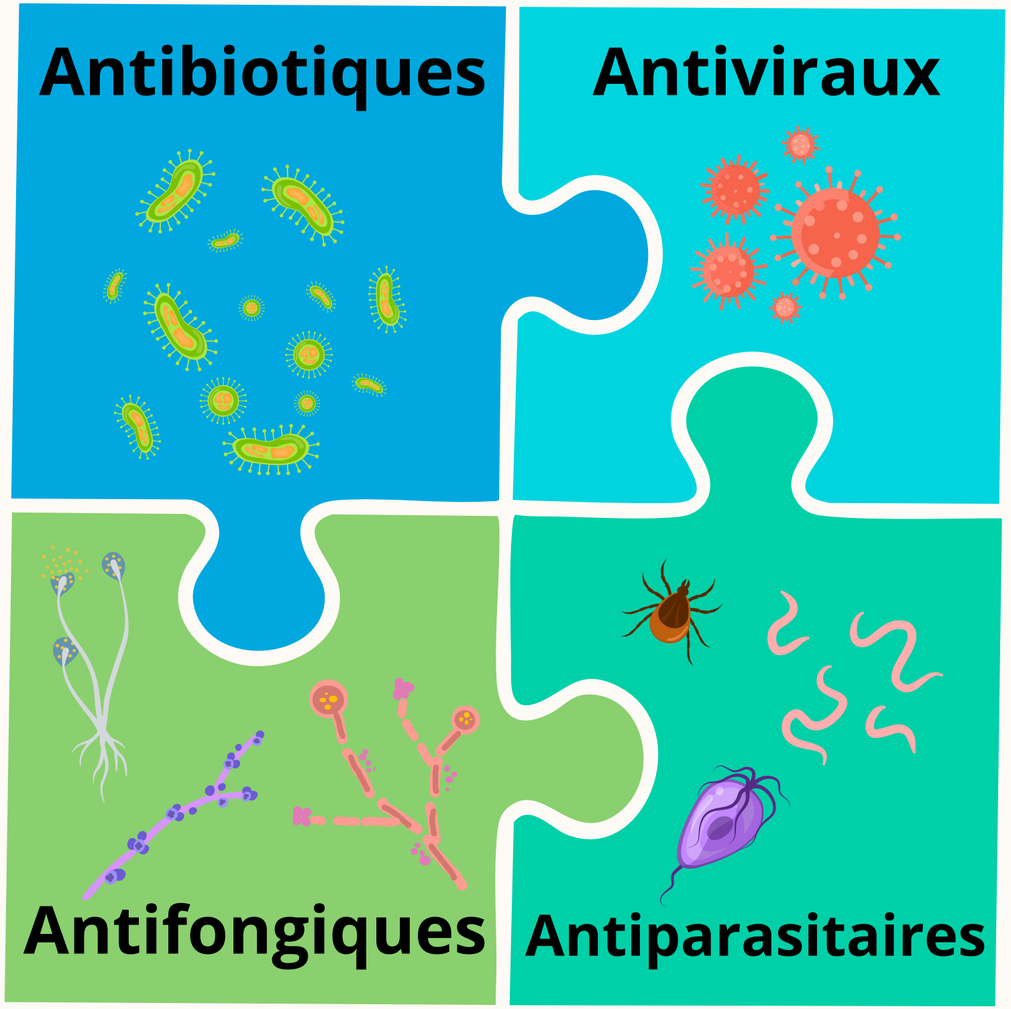


01 Définition et contexte

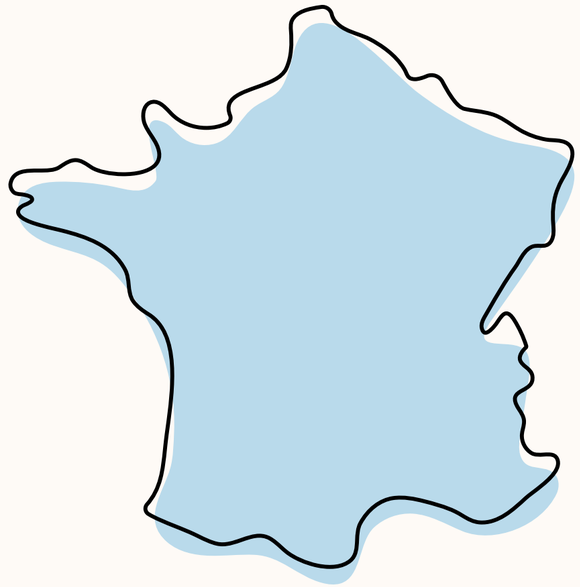
Que sont les anti-infectieux et quelles classes médicamenteuses regroupent-ils?

Ils regroupent plusieurs grandes familles selon le type d’agent infectieux ciblé :

- **Antibiotiques :** actifs contres les **bactéries**
- **Antiviraux/antirétroviraux) :** actifs contre les **virus**
- **Antifongiques :** actifs contre les **champignons**
- **Antiparasitaires :** actifs contre les **parasites**



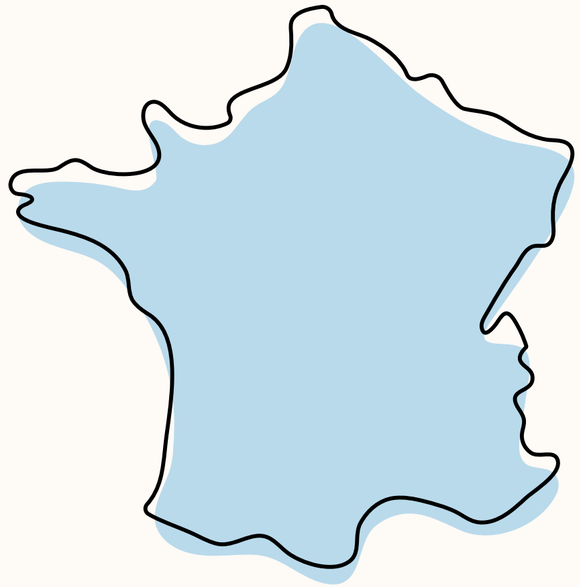
01 Epidémiologie



Quelle est la classe thérapeutique la plus représentée?
D’après vous, quel pourcentage de patients sont traités par cette classe thérapeutique à l’hôpital?

- 5%
- 10%
- 20%
- 30%

01 Epidémiologie



Quelle est la classe thérapeutique la plus représentée?
D’après vous, quel pourcentage de patients sont traités par cette classe thérapeutique à l’hôpital?

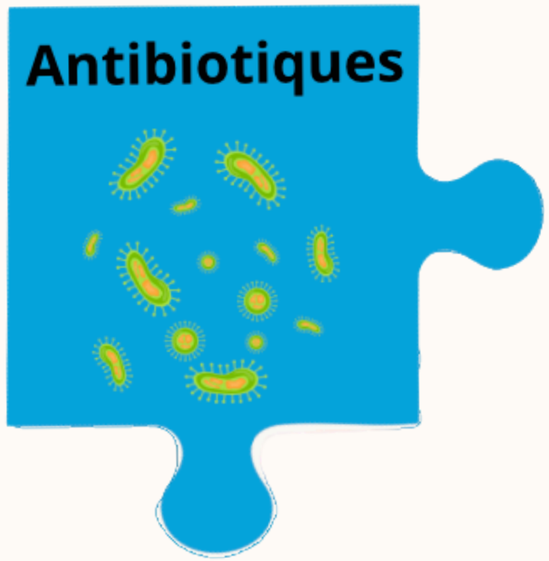
La classe des antibiotiques est la plus représentée

- 5%
- 10%
- **20% soit 1 patient sur 5 est traité par un antibiotique durant une hospitalisation**
- 30%

Source : Enquête SPA2 de prévalence et de bon usage des anti-infectieux dans 314 hôpitaux français en 2010

02

Les Antibiotiques



02 Fondamentaux en microbiologie

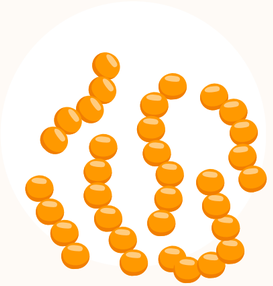
Bactérie = organisme **unicellulaire microscopique**

Forme



Bacille = forme de batônnet

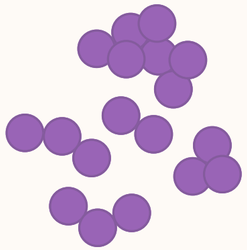
Exemples :



Cocci = forme arrondie

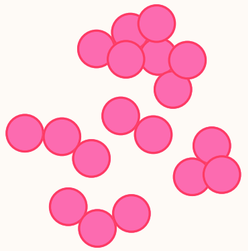
Exemples :

Coloration



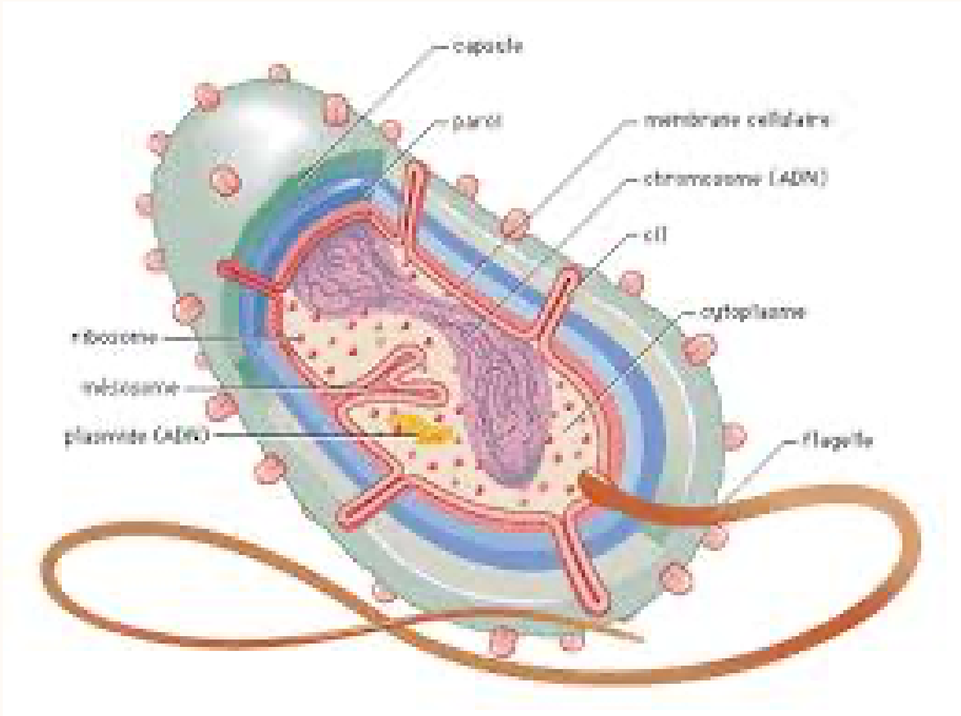
Gram +

Exemples :



Gram -

Exemples :



02 Rappels pharmacologiques

Principales cibles des antibiotiques

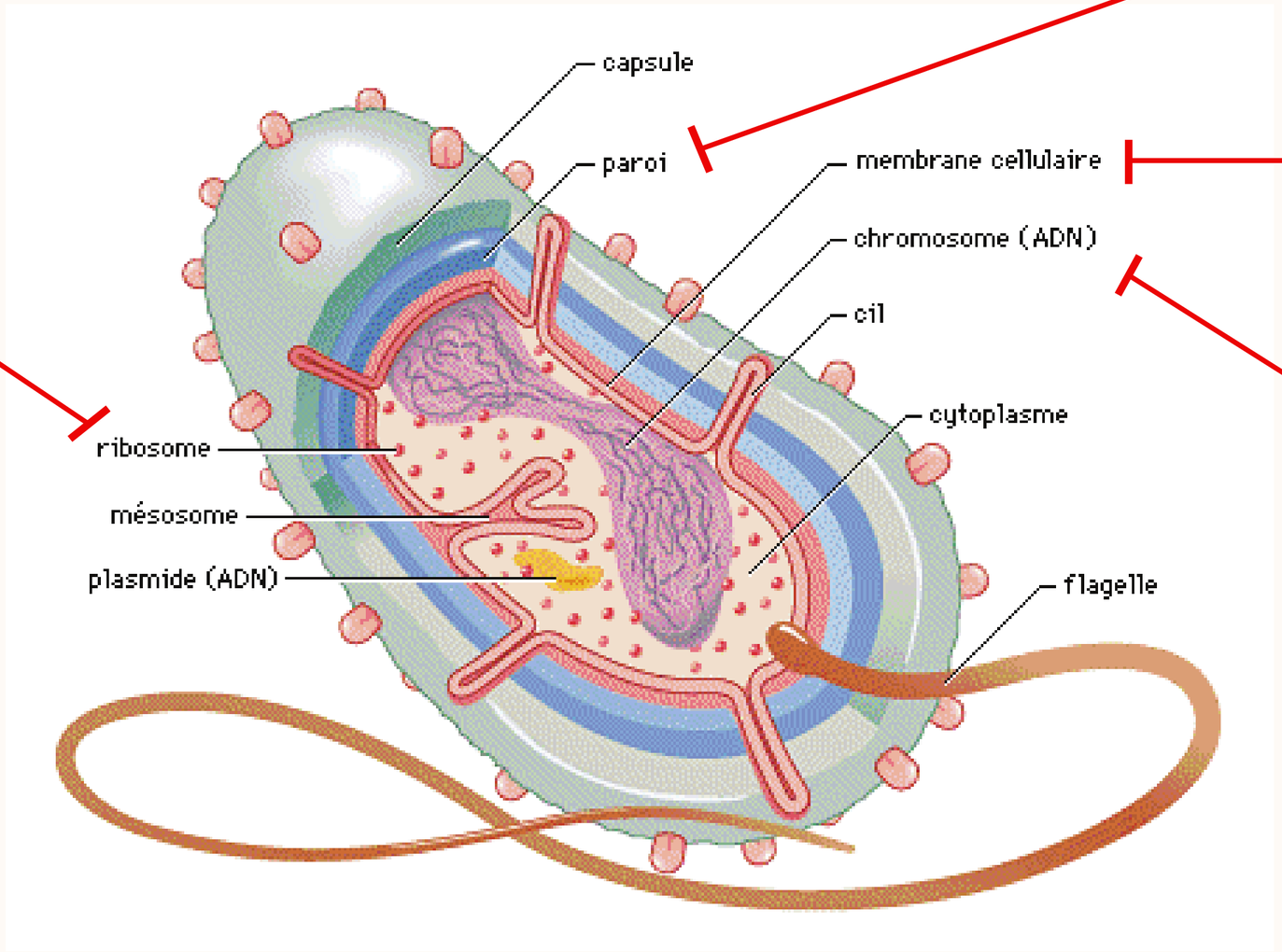
Inhibition de la synthèse de peptidoglycane= principal constituant de la paroi

Altération de la membrane => fuite du contenu cellulaire

Altération de la synthèse de protéines au niveau des ribosomes

Blocage de la réplication de l'ADN

Blocage de la synthèse des folates



02 Fondamentaux

Distinction entre traitement à visée **curative** et traitement à visée **prophylactique**

Traitement **curatif**

- Traitement visant à **guérir** une maladie ou à en éliminer la cause => élimination de l'agent pathogène responsable de l'infection

- Impact sur la posologie : posologies plus importantes que dans les traitement propylactiques

Exemple : valaciclovir en traitement curatif de l'nfection à HSV pour le sujet immunocompétent : 500 mg toutes les 12h

Traitement **prophylactique**

- Traitement visant à **prévenir** l'apparition d'une maladie ou à réduire le risque qu'elle survienne => prévention de la survenue de l'infection

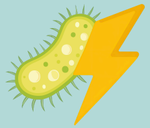
- Impact sur la posologie : posologies plus faibles que dans les traitements curatifs

Exemple : valaciclovir en traitement prophylactique de l'nfection à HSVsujet immunocompétent : 500 mg toutes les 24h

02 Bases sur les antibiotiques

Distinction entre activité **bactéricide** et activité **bactériostatique**

Activité **bactéricide**



- **Elimination directe** des bactéries avec diminution du nombre de bactéries viables.

Exemples : bêta-lactamines, aminosides, fluoroquinolones

Activité **bactériostatique**



- **Inhibition de la croissance** et de la **multiplication** des bactéries sans les tuer directement.

=> L'élimination finale dépend ensuite du système immunitaire de l'hôte.

Exemples : macrolides, tétracyclines, sulfamides

02 Bases sur les antibiotiques

Distinction entre activité **temps dépendante** et **concentration dépendante**

Activité **temps dépendante**

- **Elimination directe** des bactéries avec diminution du nombre de bactéries viables.

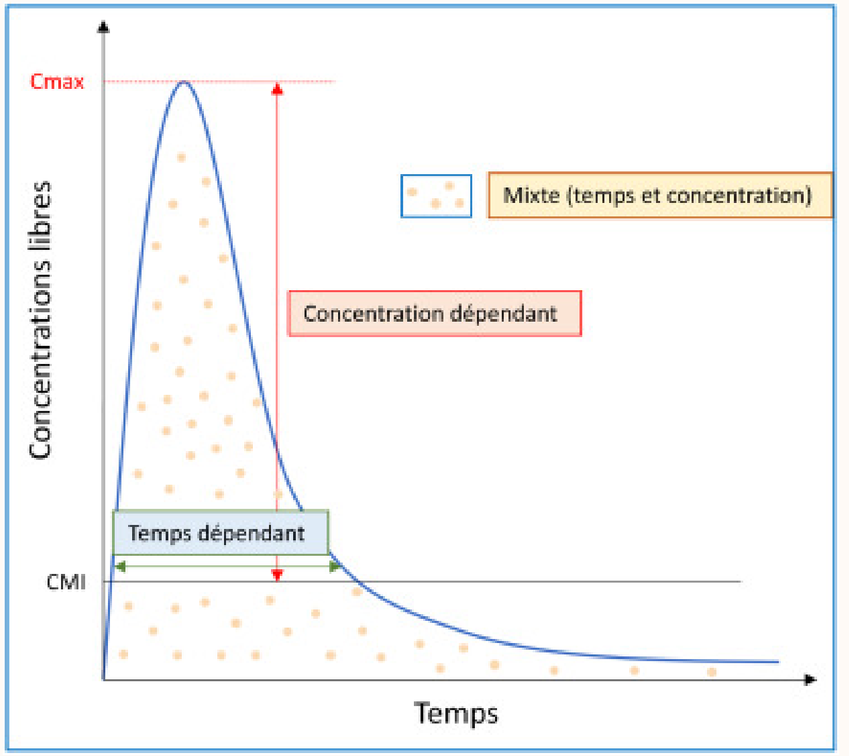
Exemples : bêta-lactamines, aminosides, fluoroquinolones

Activité **concentration dépendante**

- **Inhibition de la croissance** et de la **multiplication** des bactéries sans les tuer directement.

=> L'élimination finale dépend ensuite du système immunitaire de l'hôte.

Exemples : macrolides, tétracyclines, sulfamides



Antibiotiques

02 Les bétalactamines

En quelques mots :

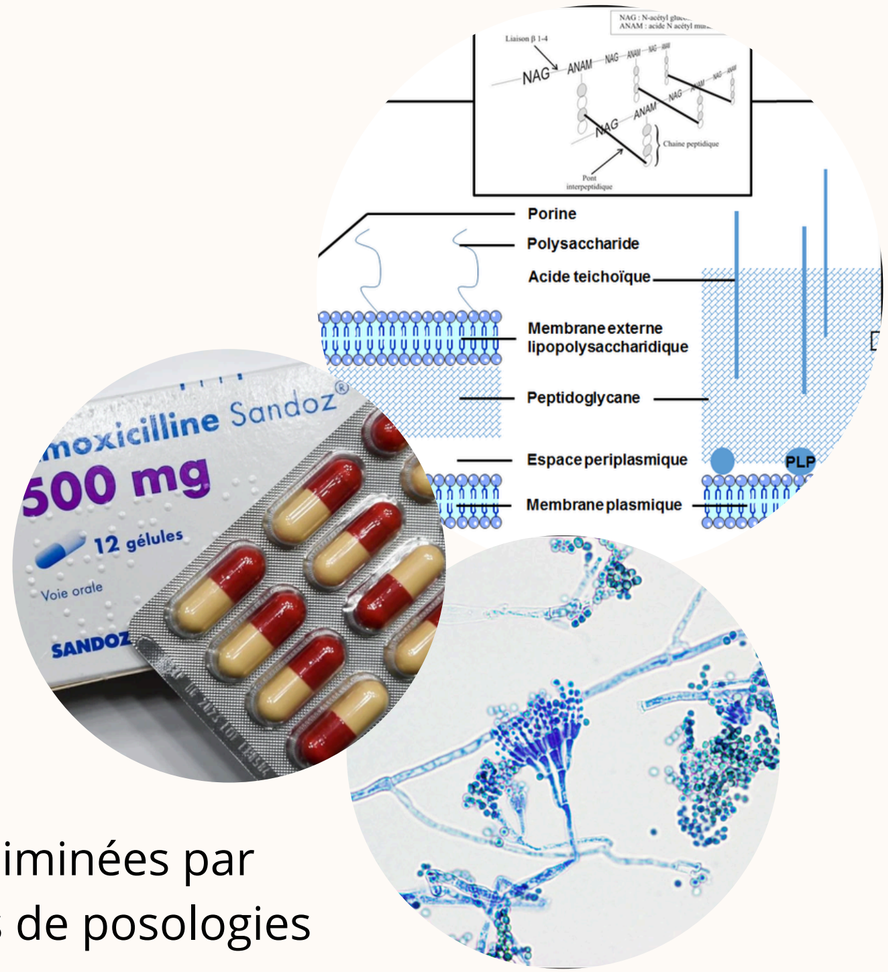
Vaste famille d'antibiotiques bactéricides, temps-dépendants, recommandés dans de nombreuses indications

Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse du peptidoglycane par fixation aux PLP

Spectre d'activité : variable selon sous-classes

Principaux effets indésirables : variable selon sous-classes

Exemple de molécules : amoxicilline, ceftriaxone, meropenem



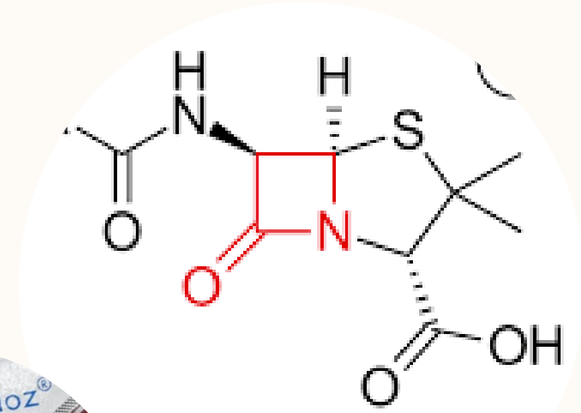
Les bêtalactamines sont éliminées par voie rénale => adaptations de posologies en cas d'insuffisance rénale

02

Les bétalactamines

Les pénicillines

Famille du premier antibiotique découvert = la pénicilline par Alexandre Flemming dans les années 40. Il existe plusieurs sous-catégories au sein des pénicillines : pénicillines naturelles, aminopénicillines, carboxypénicillines, uréidopénicillines





Spectre d'activité : variable selon catégories

Principaux effets indésirables : troubles digestifs, infections fongiques

Exemple de molécules : amoxicilline, piperacilline, oxacilline, ticarcilline

02 Les bétalactamines

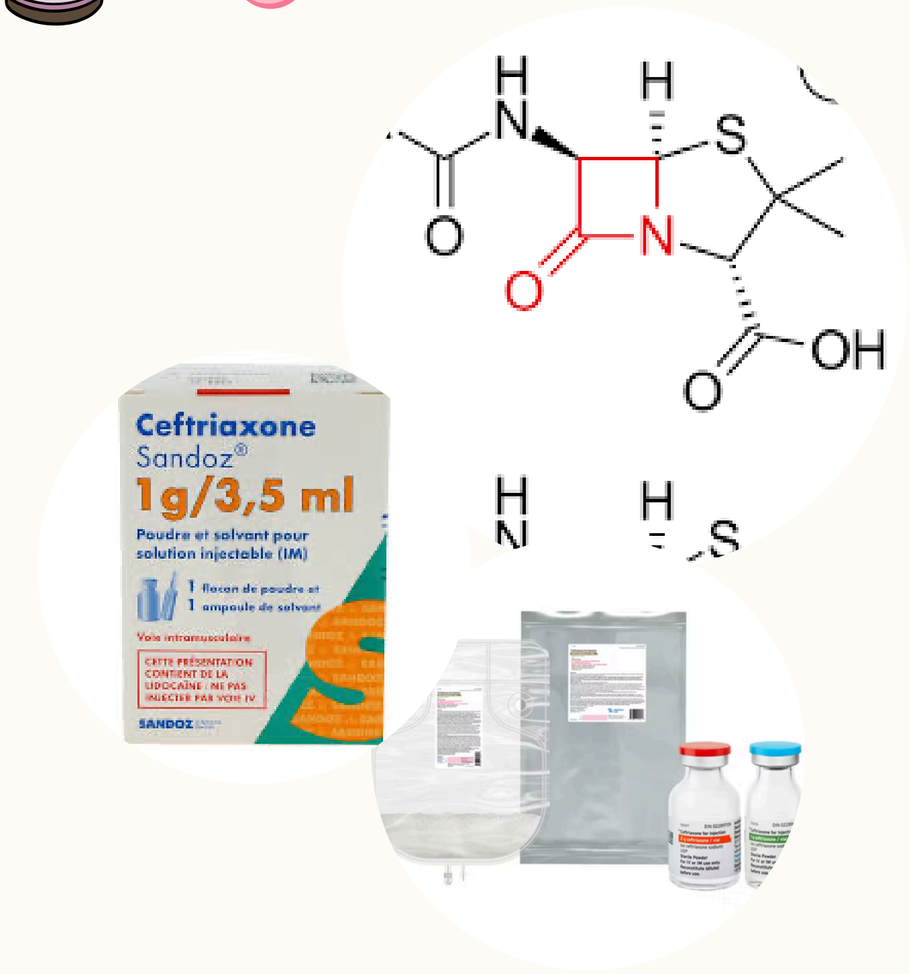
Les céphalosporines

Large famille divisée en plusieurs génération (C1G à C5G)

Spectre d’activité : variable selon génération

Principaux effets indésirables : néphrotoxicité, colite pseudo-membraneuse, troubles neurologiques

Exemple de molécules : cefriaxone, cefpodoxime, cefixime, cefazoline

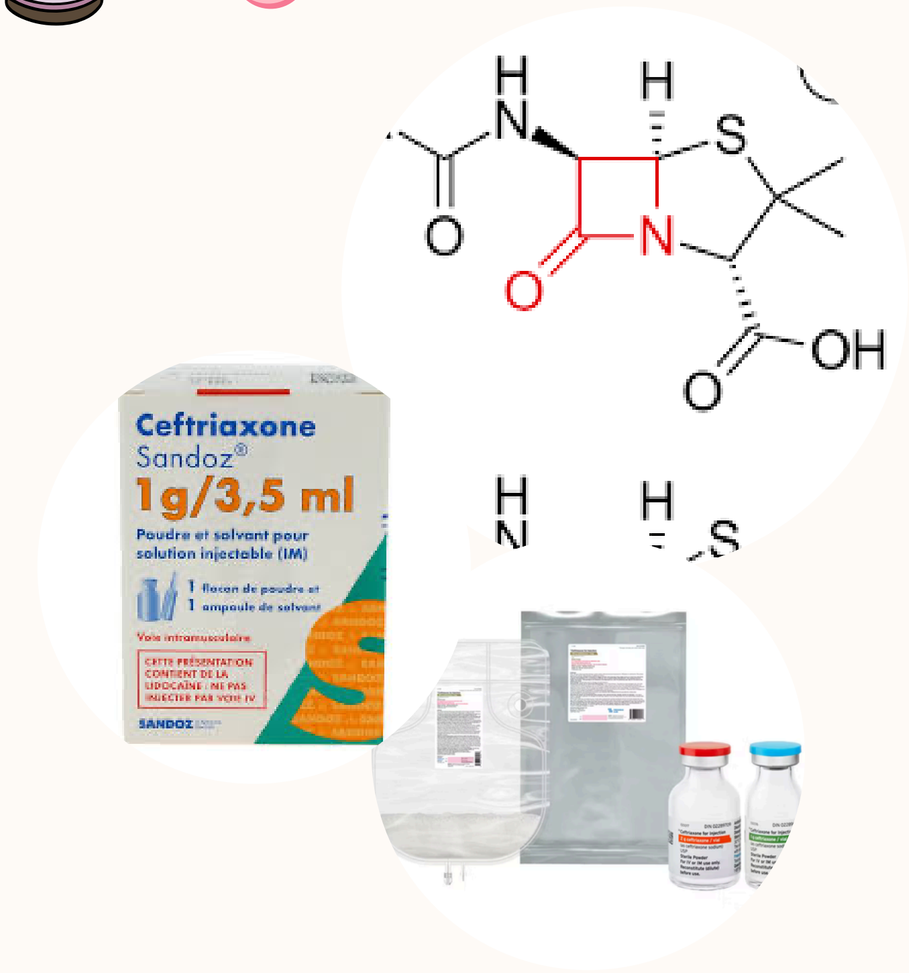


02

Les bétalactamines

Les céphalosporines

1ère génération Cef suivi d'un **A** CefAzoline CefAlexime CefApirine CefAlotine	**2ème génération** Cef suivi d'un **O, U** CefOxitine CefOnicide CefUroxime
3ème génération Cef suivi d'un **D, P, T** CefDimir CefPodoxime CefTazidime CefTriaxone CefTizoxime	**4ème génération** Cefepime Cefpirone Cefezoptam



02 Associations bêtalactamine + inhibiteur de bêta-lactamases

Cette association permet de protéger l'antibiotique contre certaines résistances bactériennes et donc d'élargir le spectre antibactérien et d'être efficace sur des bactéries résistantes à la pénicilline seule

=> **beta-lactamases** = enzymes produites par les bactéries pour détruire l'antibiotique (mécanisme de résistante)

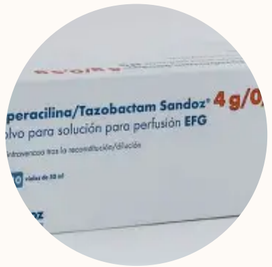
Exemple :



Augmentin (amoxicilline + acide clavulanique)



Zavicefta (ceftazidime + avibactam)



Tazocilline (piperacilline + tazobactam)



Zerbaxa (Cetozolane + tazobactam)

01 Les bétalactamines

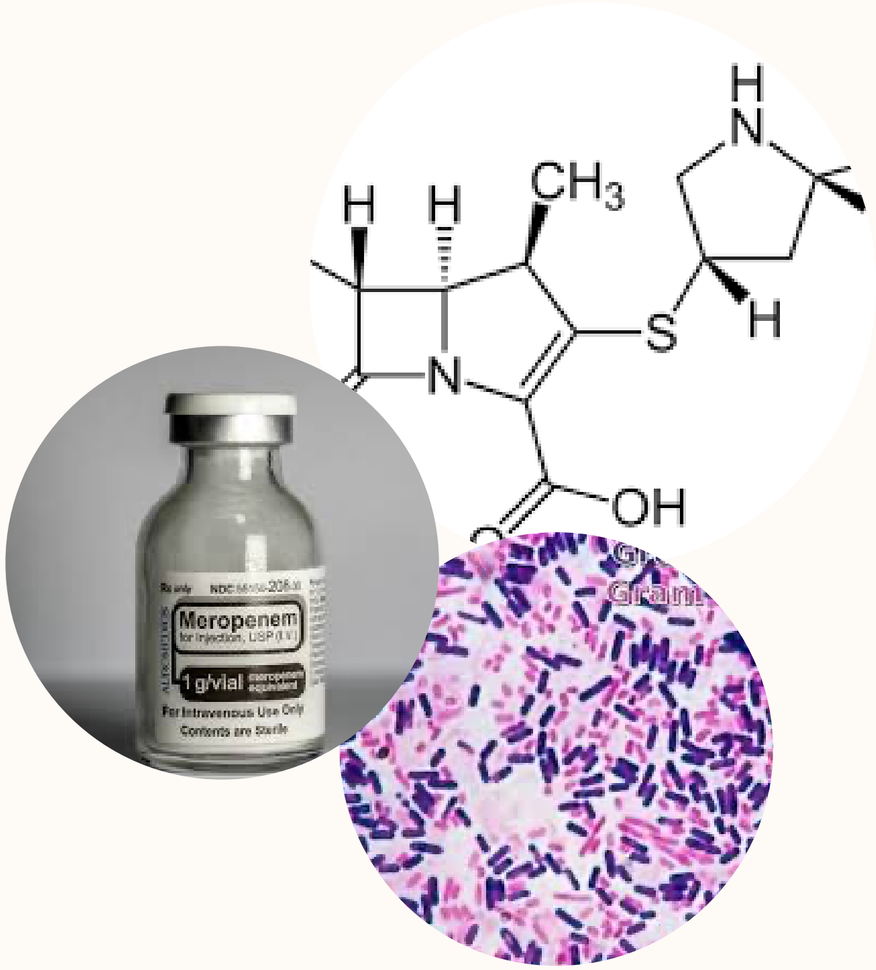
Les carbapénèmes

Famille d’antibiotiques à large spectre, non résorbable par voie orale.

Spectre d’activité : très large

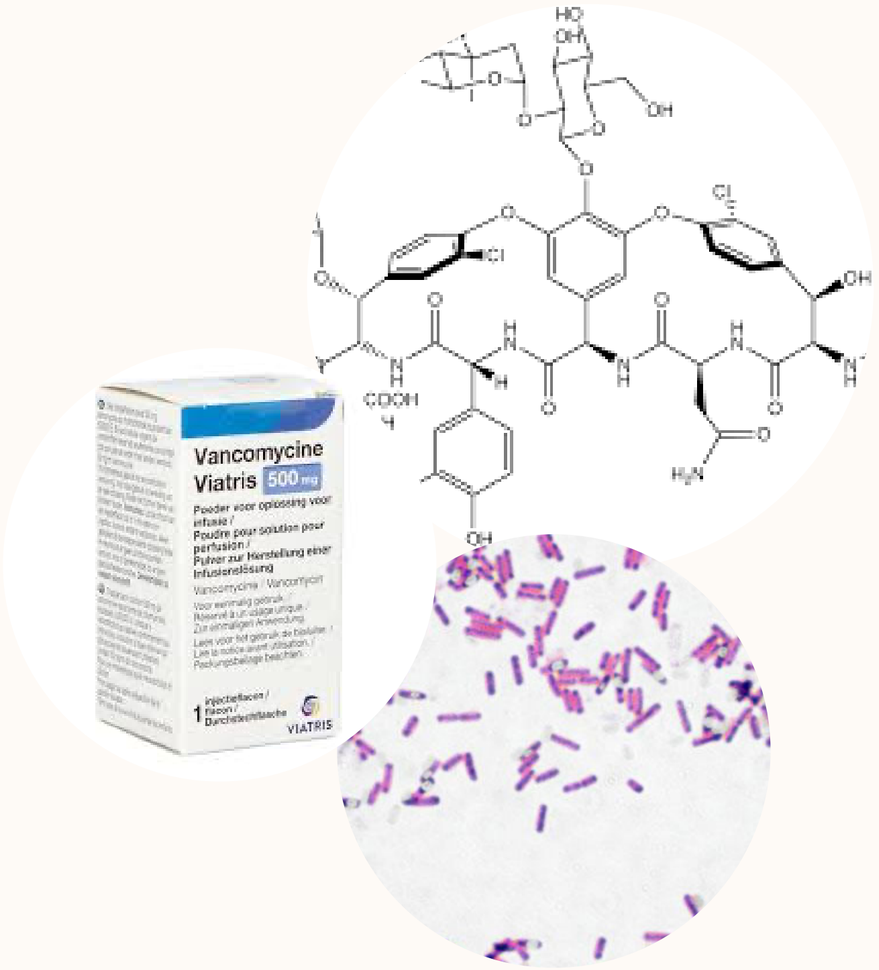
Principaux effets indésirables : troubles digestifs, candidoses digestives

Exemple de molécules : meropenem, imipenem



01 Les glycopeptides

Famille d’antibiotiques bactéricides, temps dépendants, non résorbés par voie orale.



Mécanisme d’action : blocage de la synthèse de la paroi par fixation aux précuseurs du peptidoglycanes

Principaux effets indésirables : néphrotoxicité, syndrome de l’homme rouge, ototoxicité

Exemple de molécules : vancomycine, teicoplanine

Spectre d’activité : limité aux Gram +

Zoom sur la vancomycine



La vancomycine est utilisée par **voie orale** dans le traitement de la colite à ***Clostridium difficile* => action locale car non résorbée par voie *per os***

Posologie recommandée : **125mg 4 fois par jour =** posologie très différente de celles retrouvées par la voie IV

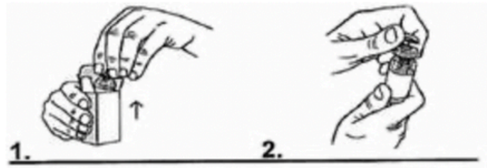
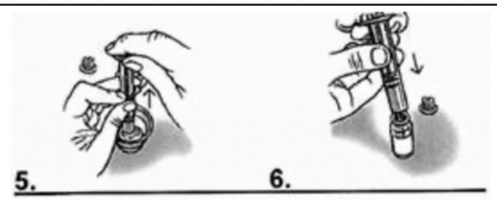
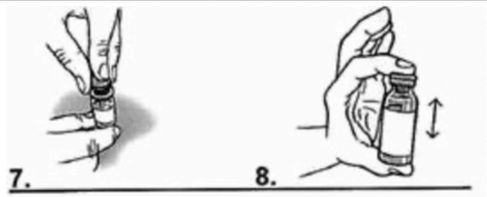
Modalités d'administration : différentes de l'administration par voie injectable (cf diapo suivante)

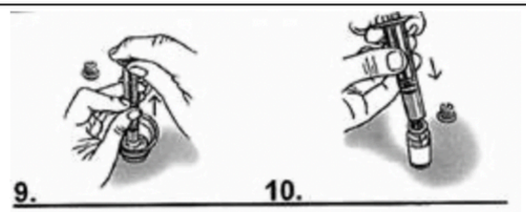
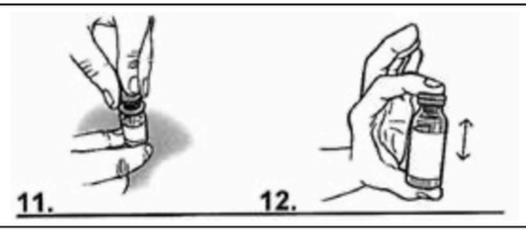


Focus sur la vancomycine

Modalités de reconstitution :

A- Préparation de la solution reconstituée dans le flacon de vancomycine

	1. Retirer un flacon de VANCOMYCINE SANDOZ 500 mg de la boîte. 2. Retirer l'opercule rouge du flacon.
	3. Enlever la capsule en aluminium. 4. Retirer le bouchon en chlorobutyle pour ouvrir le flacon.
	5. Remplir un verre d'**eau potable**. A l'aide de la seringue graduée, prélever **5 millilitres d'eau**. 6. Ajouter l'eau prélevée dans le flacon de VANCOMYCINE SANDOZ 500 mg.
	7. Refermer le flacon avec le bouchon. 8. Prendre le flacon et agiter vigoureusement (pendant au moins 30 secondes) jusqu'à dissolution complète.

	9. Renouveler la manipulation : à l'aide de la seringue graduée, prélever de nouveau dans le verre **5 millilitres** d'**eau potable.** 10. Retirer le bouchon pour y introduire l'eau prélevée.
	11. Refermer le flacon avec le bouchon. 12. Agiter jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Le flacon contient ainsi 10 mL de solution buvable reconstituée correspondant à 500 mg de vancomycine (500 mg/10 mL).

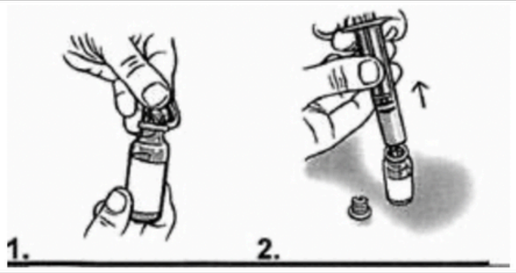
NE JAMAIS INJECTER LA SOLUTION RECONSTITUEE DESTINEE A L'ADMINISTRATION ORALE.

Focus sur la vancomycine

Modalités d'administration et de conservation :

Dose (mg) à administrer par prise	Volume de la solution reconstituée à administrer par prise (mL)
50 mg	1 mL
100 mg	2 mL
200 mg	4 mL
250 mg	5 mL
300 mg	6 mL
350 mg	7 mL
400 mg	8 mL
450 mg	9 mL
500 mg	10 mL

Le volume à administrer par prise est prélevé dans le flacon de vancomycine contenant la solution reconstituée, à l'aide de la même seringue graduée.



1. Retirer le bouchon pour ouvrir le flacon de vancomycine contenant la solution reconstituée.
2. A l'aide de la même seringue graduée, prélever le volume à administrer pour une prise dans le flacon.

Par exemple : si la dose est de 200 mg pour une prise, prélever 4 mL de solution reconstituée dans le flacon. Le volume en mL se lit directement sur les graduations de la seringue graduée en mL.

3- Puis, transférer le volume ainsi prélevé dans un verre ou un biberon.

4- Le goût de la solution reconstituée peut-être masqué en y ajoutant de l'eau sucrée, du jus d'orange ou du sirop de fraise. Le volume d'eau sucrée, de jus de fruit ou de sirop ajouté devra être adapté à la quantité de liquide que le patient est capable d'avaler, en particulier pour une administration à un enfant.

5- Mélanger toujours la solution prête à être administrée avant la prise du médicament.

Une fois mélangée à l'eau sucrée, au jus d'orange ou au sirop de fraise, la solution buvable ne peut pas être conservée. Par conséquent effectuer cette préparation juste avant la prise orale du médicament et PRENDRE LE MEDICAMENT IMMEDIATEMENT.

6- Après chaque utilisation, rincer la seringue graduée pour administration orale et la ranger dans la boite de VANCOMYCINE SANDOZ 500 mg.

Avertissement

La solution reconstituée de 500 mg de vancomycine avec 10 mL d'eau potable peut être conservée maximum 24 heures dans le flacon à une température ne dépassant pas 25°C. Dans la limite d'une période de 24 heures et selon le volume nécessaire pour une prise, plusieurs prélèvements de la solution reconstituée peuvent être effectués dans un même flacon de 500 mg. Dans ce cas, il est impératif d'identifier ce flacon dans son lieu de conservation afin de s'assurer que son utilisation est réservée à l'usage oral.

02 Les macrocycliques

Famille d'antibiotiques **bactéricides,** temps dépendants, avec une **absorption systémique très faible** => action essentiellement **locale**



Exemple de molécules : Fidaxomicine (DIFFICLIR®)

Mécanisme d'action : inhibition de l'ARN polymérase bactérienne

Principaux effets indésirables : nausées, vomissements, douleurs abdominales, élévation des transaminases

Spectre d'activité : très étroit => excellente activité sur *Clostrioides difficile*

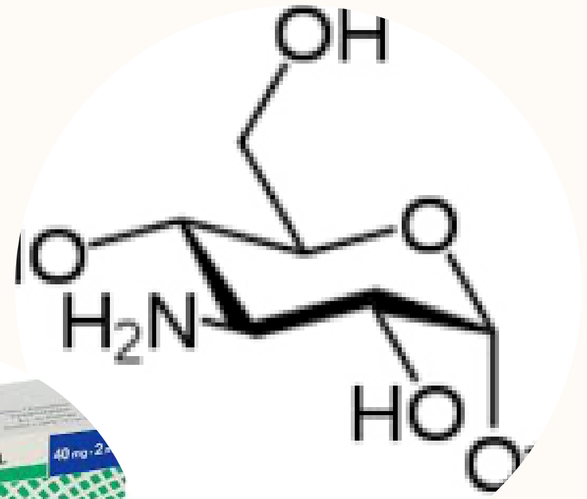
Posologie

200mg 2x/j
10j

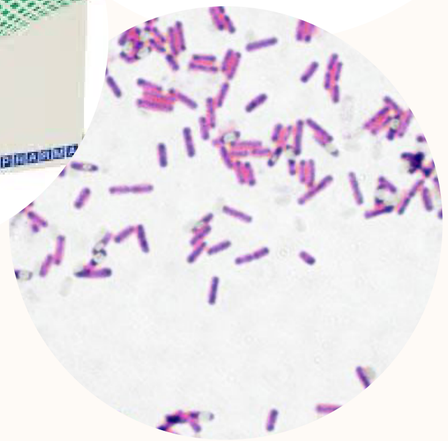
02 Les aminosides



Famille d’antibiotiques **bactéricides**, concentration **dépendants,** peu résorbés par voie digestive avec effet post-antibiotique marqué







Mécanisme d’action : inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 30S du ribosome

Principaux effets indésirables : néphrotoxicité, ototoxicité cochléovestibulaire, bloc neuromusculaire

Exemple de molécules : gentamicine, amikacine, tobramycine, néomycine

Spectre d’activité : bacilles Gram - aérobies

Zoom sur la tobramicine

La tobramycine existe en plusieurs formes galéniques et notamment en forme inhalée



Infections graves à bacilles Gram négatif

Solution injectable IV/IM



Infection pulmonaire chronique à Pseudomonas aeruginosa chez les patients atteints de mucoviscidose

Solution pour inhalation par nébuliseur



Conjonctivites bactériennes, kératites, blépharites, orgelets

Collyre



Même indications que le collyre, surtout infections palpébrales

Pommade ophtalmologique

02 Les fluoroquinolones

Famille d'antibiotiques **bactéricides**, **à activité concentration dépendante**
Segment clé : **- floxacine**

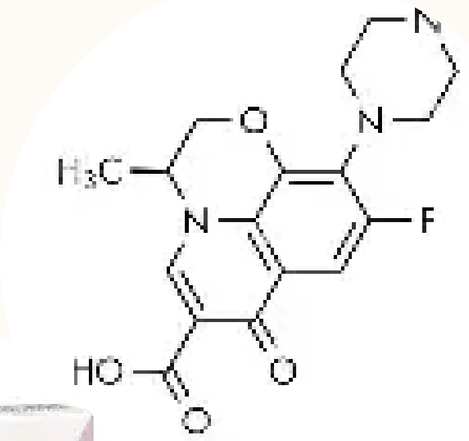
Mécanisme d'action : blocage de la réplication de l'ADN par inhibition de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV

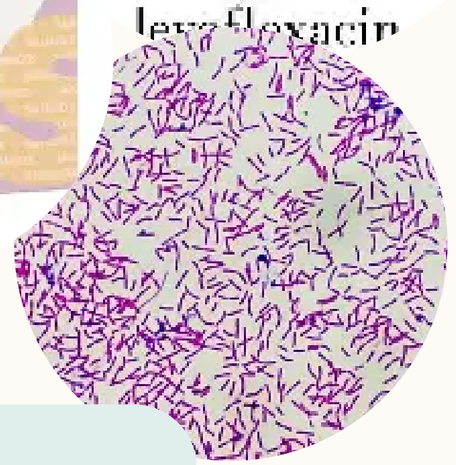
Principaux effets indésirables : tendinopathies, allongement de l'interval QT, neuropathies, troubles neuropsychiatriques, dysglycémies

Exemple de molécules : ofloxacine, ciprofloxacine, levofloxacine, norfloxacine, moxifloxacine

Spectre d'activité : bacilles Gram -, certaines Gram +, bactéries atypiques

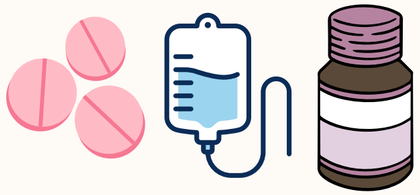




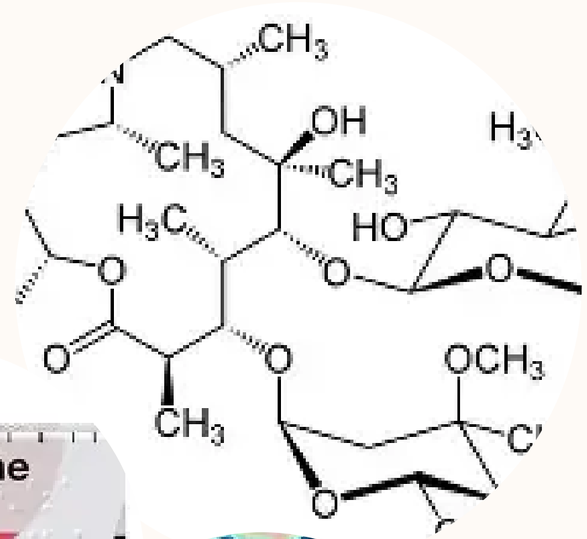


Les fluoroquinolones entraînent une photosensibilité => nécéssité que le patient se protège du soleil

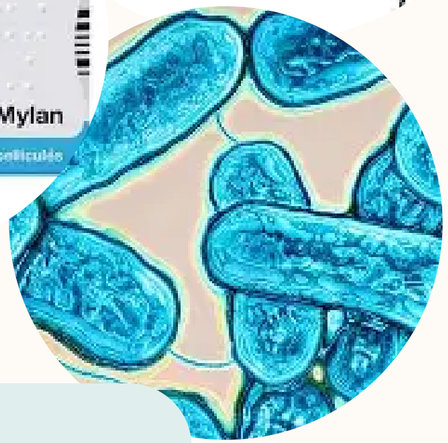
02 Les macrolides



Famille d'antibiotiques **bactériostatiques**, (parfois bactéricides à fortes concentrations) **à activité temps dépendante**







Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 30S du ribosome

Principaux effets indésirables : allongement de l'interval QT, hépatoxicité

Exemples de molécules : azithromycine, clarithromycine, josamycine, spiramycine

Spectre d'activité : cocci Gram +, bactéries atypiques

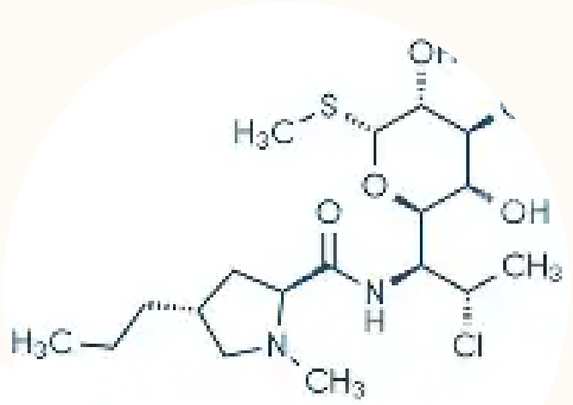




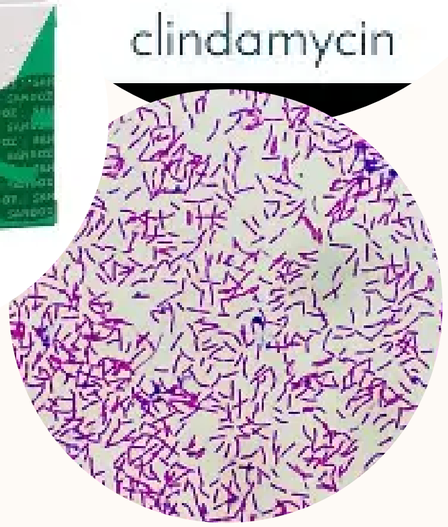
Métabolisation par le cytochrome CYP3A4 => nombreuses intéractions médicamenteuses

02 Les lincosamides

Famille d’antibiotiques proche des macrolides , à activité principalement **bactériostatique**







Mécanisme d’action : inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 30S du ribosome

Principaux effets indésirables : inflammation intestinale, colite à *Clostridoides difficile*

Exemple de molécules : clindamycine

Spectre d’activité : bactéries aérobies Gram +, bactéries anaérobies

02 Les oxazolidinones

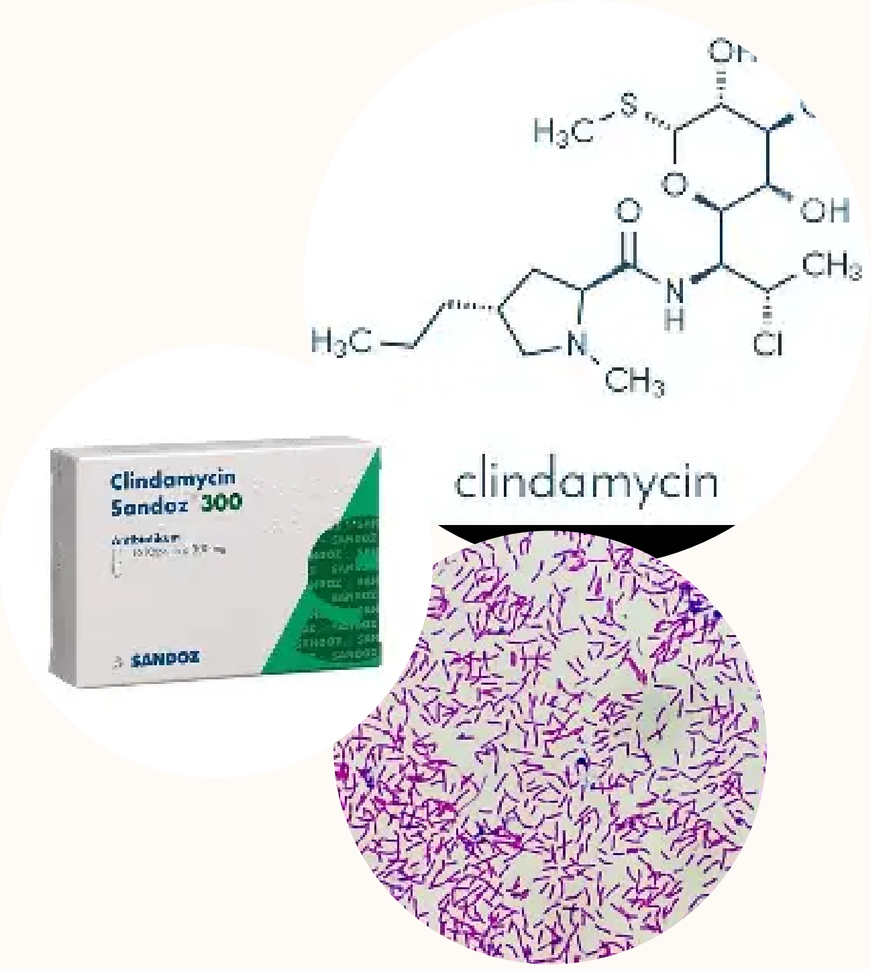
Famille d’antibiotiques temps-dépendants utilisés principalement dans le traitement des infections à bactéries Gram positif résistantes

Mécanisme d’action : inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 50S du ribosome

Principaux effets indésirables : thrombopénie, neuropathie optique, syndrome serotoninergique

Exemple de molécules : linezolide

Spectre d’activité : bactéries Gram +



02 Les nitroimidazolés

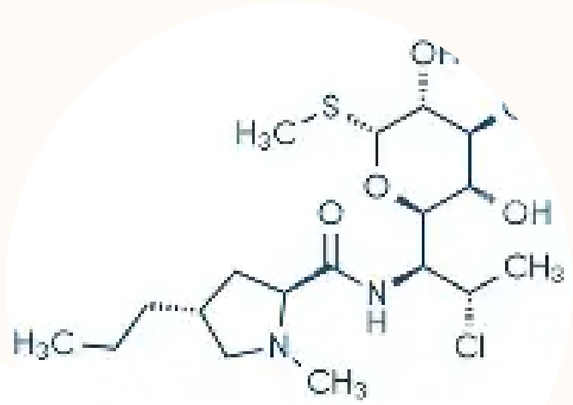
Famille d’antibiotiques concentration dépendants à activité antibactérienne et antiparasitaire.

Mécanisme d’action : inhibition et destructuration de l’ADN

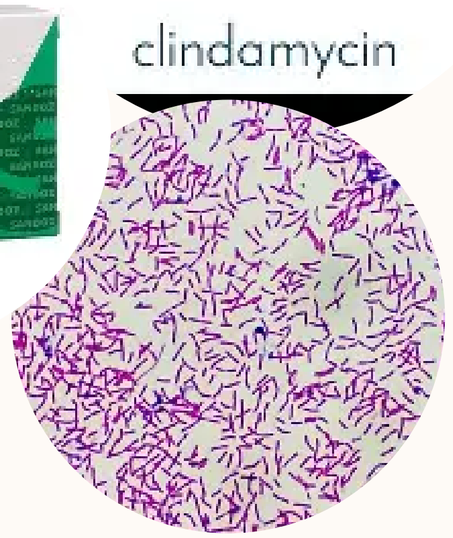
Principaux effets indésirables : effet antabuse, neuropathie périphérique, goût métallique

Exemple de molécules : metronidazole, tinidazole

Spectre d’activité : bactéries anaérobies, protozoaires







02 Les tétracyclines

Famille d'antibiotiques **bactériostatiques, à activité temps-dépendante**

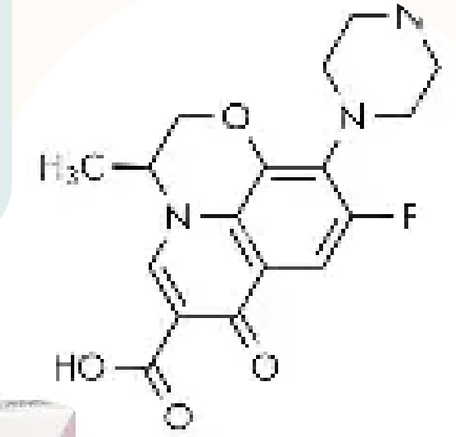
Mécanisme d'action : inhibition de la synthèse protéique par fixation à la sous-unité 30S du ribosome

Principaux effets indésirables : atteinte dentaire et osseuse chez l'enfant (CI si âge < 8 ans, oesophagite, photosensibisation

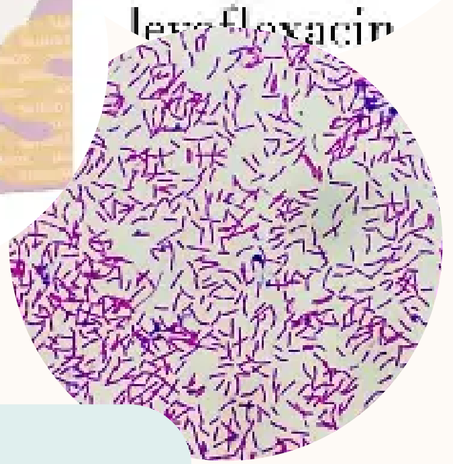
Exemple de molécules : doxycycline, tigécycline

Spectre d'activité : atypiques, certaines Gram +/-

Les tétracyclines forment des complexes avec le calcium => éviter les produits laitiers autour de la prise







Les tétracyclines entraînent une photosensibilité => nécéssité que le patient se protège du soleil

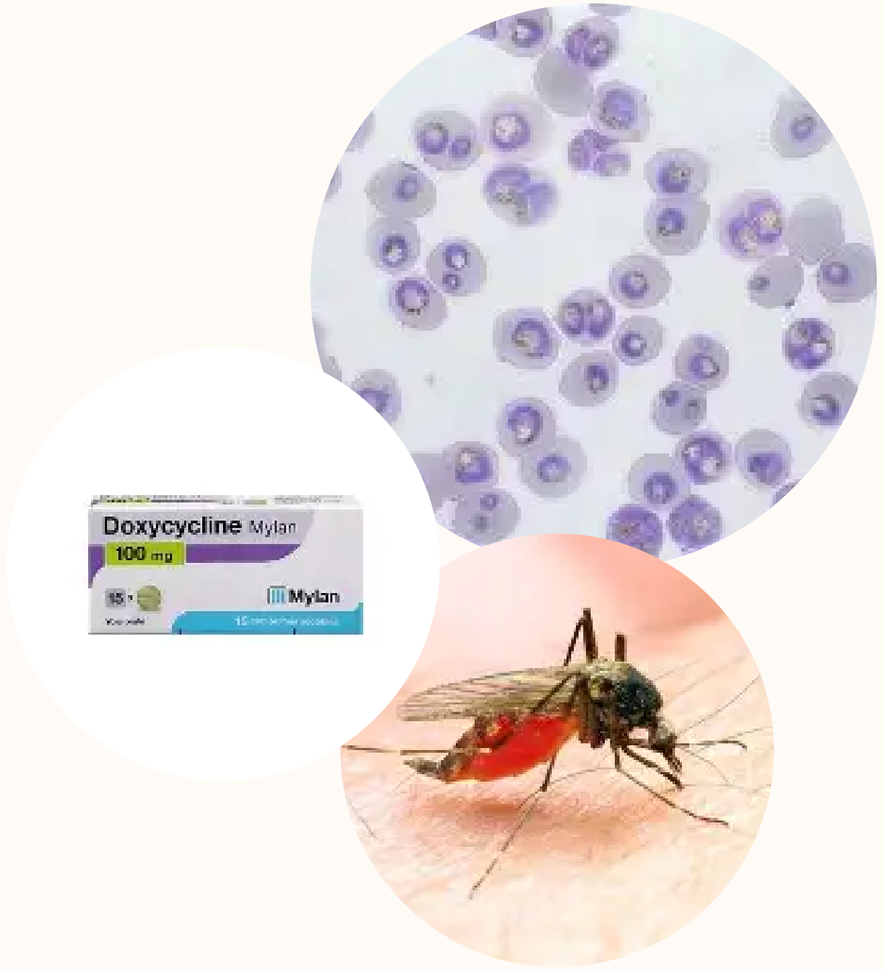
Zoom sur la doxycycline

- En plus de ces indications comme traitement curatif d'infections bactériennes (notamment génito-urinaires), la doxycycline est également utilisée comme traitement prophylactique du paludisme à *Plasmodium falciparum*

- Posologie recommandée dans cette indication (chez l'adulte) : **100mg/j** à commencer la veille du départ et à poursuivre pendant tout le séjour et 4 semaines après le retour de la zone impaludée.

=> *Posologie recommandée en curatif pour traitement antibactérien : 200 mg/24 h (100 mg/24 h si poids < 60 kg)*

- Autre indication prophylactique de la doxycycline : prophylaxie post-exposition de la **du charbon** = anthrax (causée par *Bacillus anthracis*)



02 Les rifamycines

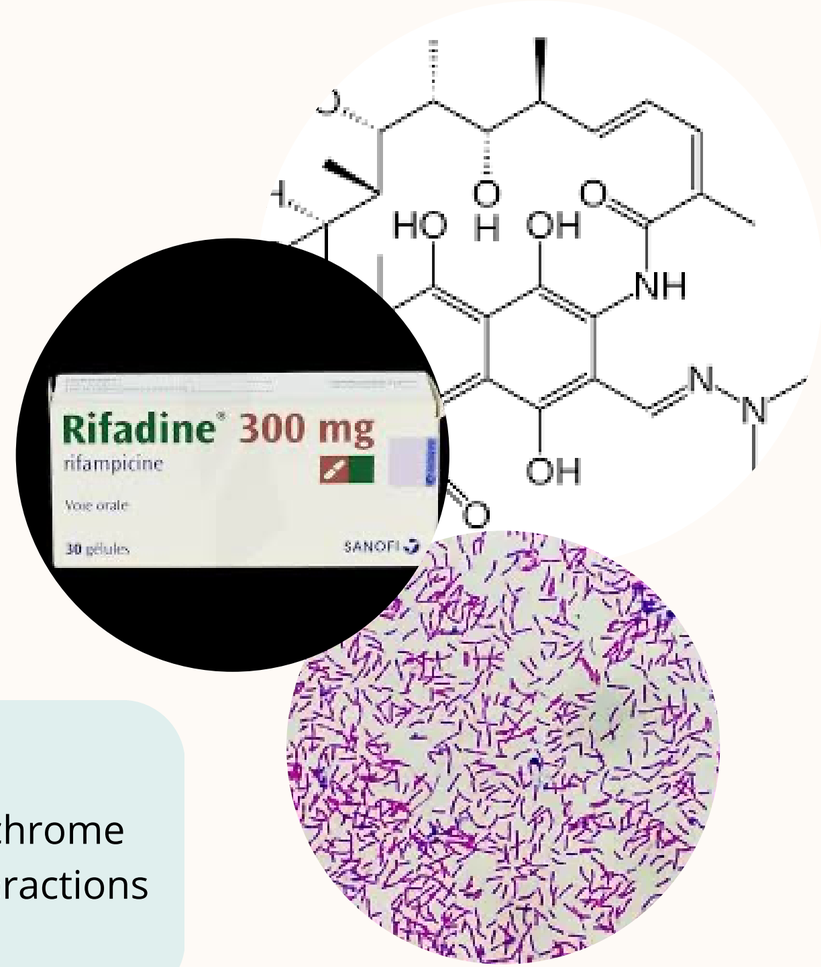
Famille d’antibiotiques concentration dépendants à activité antibactérienne et antiparasitaire.

Mécanisme d’action : inhibition de l’ARN polymérase ADN-dépendante bactérienne

Principaux effets indésirables : hépatotoxicité, secrétions orangées (colore les urines)

Exemple de molécules : rifampicine

Spectre d’activité : mycobactéries, staphylocoques



Métabolisation par le cytochrome CYP3A4 => nombreuses intéractions médicamenteuses

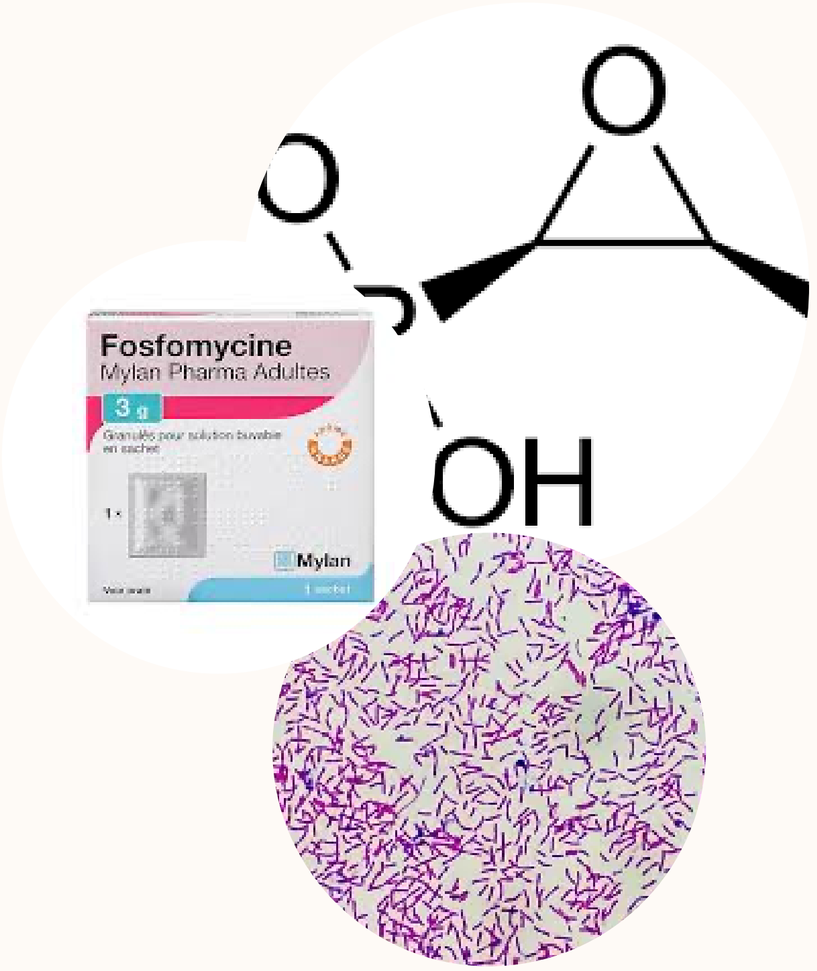
02 La fosfomycine

Antibiotique essentiellement utilisé dans les infections urinaires

Mécanisme d'action : inhibition de l'ARN polymérase ADN-dépendante bactérienne

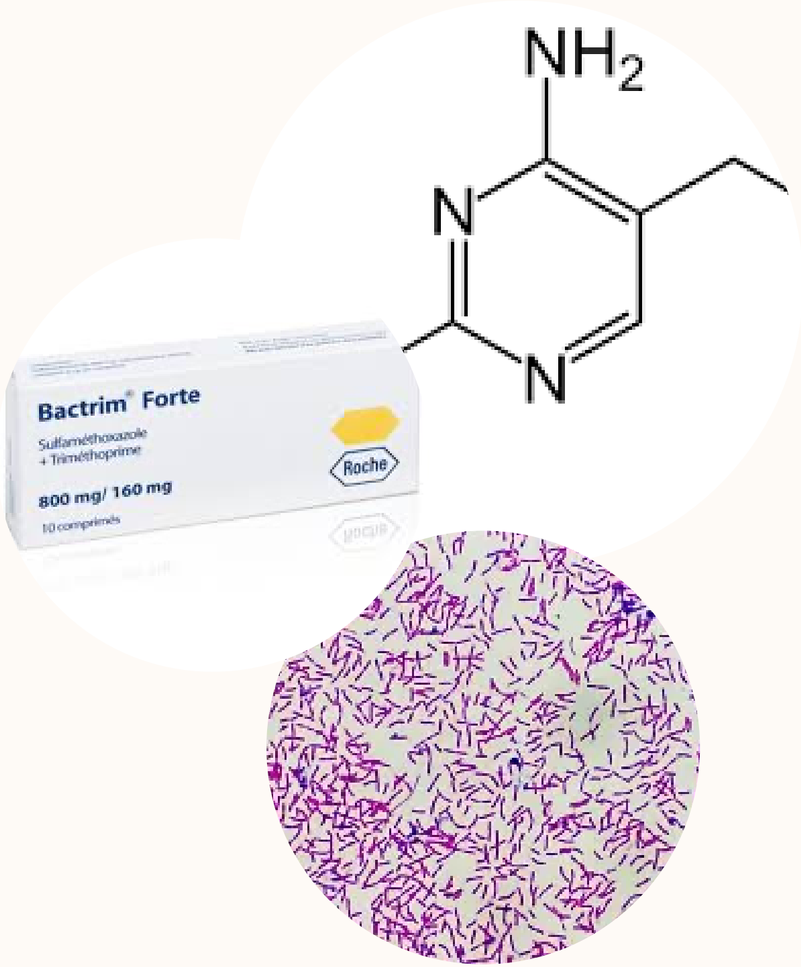
Principaux effets indésirables :troubles digestifs, vulvo-valginite, urticaire, rash cutané

Spectre d'activité : bacille Gram -



02 Le cotrimoxazole

Association antibiotique contenant du sulfaméthoxazole et du triméthoprime (cotrimoxazole), appartenant respectivement aux familles des sulfamides et des inhibiteurs de la dihydrofolate réductase



Mécanisme d'action : blocage séquentiel de la synthèse de l'acide folique bactérien

Principaux effets indésirables :
syndrome de Stevens-Johns, cytopénies, hyperkaliémies, atteinte rénale,

Spectre d'activité : nombreux Gram + et Gram -

02 Les bactériophages

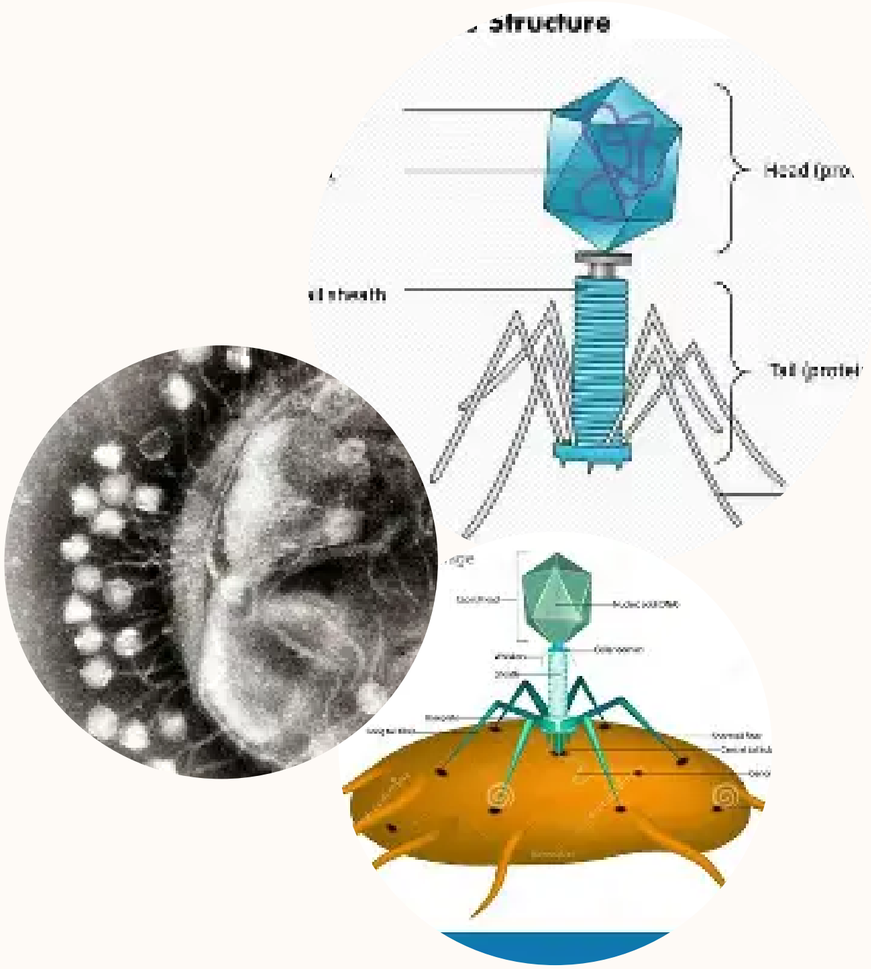
Utilisation de bactériophages = **phagothérapie** : alternative prometteuse aux antibiotiques

- Les bactériophages sont des virus capables d'infecter spécifiquement les bactéries.
- Grâce à leur grande spécificité, ils ciblent les bactéries pathogènes tout en préservant la flore bactérienne normale.
- La phagothérapie suscite un intérêt croissant face à l'augmentation mondiale de l'antibiorésistance.

Mécanisme d'action

- Fixation du bactériophage sur des récepteurs spécifiques de la bactérie ;
- Injection du matériel génétique viral dans la cellule bactérienne ;
- Multiplication du phage à l'intérieur de la bactérie ;
- Lyse bactérienne et libération de nouveaux bactériophages capables d'infecter d'autres bactéries.

=> actuellement utilisées dans certains cas d'infections à bactéries multirésistantes



02 Antibiotiques et grossesse



Classe	Remarques
Pénicillines	Très utilisées, bon profil de sécurité
Associations pénicilline + inhibiteur	Compatible dans la majorité des situations
Céphalosporines	Globalement sûres
Macrolides	Utiles si allergie aux bêta-lactamines
Métronidazole	Compatible si nécessaire, y compris après le 1er trimestre
Fosfomycine	Fréquemment utilisée pour cystite gravidique
Nitrofurantoïne	Utilisable sauf proche du terme
Clindamycine	Compatible selon indication

Classe	Pourquoi
Tétracyclines	Atteinte dentaire et osseuse fœtale
Fluoroquinolones	Données insuffisantes, risque cartilagineux théorique
Aminosides	Risque oto- et néphrotoxique fœtal si exposition systémique
Cotrimoxazole	Risque lié au folate au 1er trimestre et ictère nucléaire en fin de
Chloramphénicol	Risque de “gray baby syndrome”