



LES ANTIBIOTIQUES

MÉCANISMES D'ACTION				
Bactéries : généralités	Organismes unicellulaires →Présence d'une paroi principalement constituée de peptidoglycanes <ul style="list-style-type: none"> - Maillage qui donne la forme à la bactérie - Certains ATB agissent à ce niveau et empêche la formation du peptidoglycane = inhibition de la synthèse de la paroi. 			
Inhibiteur de la synthèse de la paroi	B-lactamines Leur cible est la PLP (=protéine liant les pénicillines) = enzyme impliquée dans la synthèse du peptidoglycane . Son inhibition empêche l'élongation du PGL (peptidoglycane) qui ne peut plus se multiplier. La structure de la paroi est différente selon les bactéries : <ul style="list-style-type: none"> - GRAM - : membrane externe = obstacle aux ATB, qui doivent alors emprunter des porines pour accéder. Ces porines sont empruntées par des molécules hydrophiles. (Les molécules lipophiles passent la membrane par diffusion passive). - GRAM + : pas de mb externe. Accès plus facile par les ATB. 			
Inhibiteur de la synthèse des protéines	Action sur les ribosomes bactériens Ces ribosomes sont localisés au niveau du cytoplasme ce qui implique que les ATB doivent passer la paroi et la membrane cytoplasmique . Une fois fixés au ribosome bactérien, ces ATB empêche la traduction des ARNm et perturbe ainsi la synthèse des protéines, ce qui conduit à la mort de la bactérie ou à son ralentissement . 2 sous unités ribosomiques sur lesquelles se fixent les ATB.			
	Médicaments Aminosides, tétracyclines : - Fixation sur la sous unité 30S Macrolides - Fixation sur sous unité 50S			
	Action sur l'ADN bactérien <table border="1"> <tr> <td>Fluoroquinolones</td> <td>Vont se lier à une topo-isomérase bactérienne = ADN girase (enroulement de l'ADN bactérien) son blocage empêchera la réplication et ce sera la mort de la bactérie.</td> </tr> <tr> <td>Sulfamide</td> <td>Inhibiteur d'une enzyme qui intervient dans la synthèse des folates ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des acides nucléiques et donc un ralentissement de la croissance bactérienne.</td> </tr> </table>	Fluoroquinolones	Vont se lier à une topo-isomérase bactérienne = ADN girase (enroulement de l'ADN bactérien) son blocage empêchera la réplication et ce sera la mort de la bactérie.	Sulfamide
Fluoroquinolones	Vont se lier à une topo-isomérase bactérienne = ADN girase (enroulement de l'ADN bactérien) son blocage empêchera la réplication et ce sera la mort de la bactérie.			
Sulfamide	Inhibiteur d'une enzyme qui intervient dans la synthèse des folates ce qui entraîne une inhibition de la synthèse des acides nucléiques et donc un ralentissement de la croissance bactérienne.			
Stratégies de traitement ATB	Curatif ATB thérapie avant l'identification du germe. On parle de thérapie probabiliste. Ttt qui compte tenu du tableau clinique du patient a de fortes chances d'être efficace . S'en suivra ensuite une réévaluation du ttt et d'un rétrécissement du spectre.			
	Préventif Pour éviter une infection → ON parle d'ATB prophylaxie Pas de pathogène identifié , donc l'ATB ciblera un germe particulier à risque en lien avec une chirurgie par exemple.			
Choix d'un ttt ATB	L'objectif étant d'atteindre une concentration suffisante pour tuer ou inhiber le développement du germe			
	Critères d'efficacité			
	Pharmacocinétique	Il faut que l'ATB atteigne le site de l'infection		
	Microbiologiques	Spectre : l'ensemble des germes sur lesquels l'ATB est efficace.		
	Cl physiopathologiques	Grossesse, Insuffisance rénale, allergie		
	Toxiques	Des différents ATB		
Économiques	Coût.			
Une inefficacité d'une ATB thérapie ne veut pas dire résistance ! il faut penser concentration au niveau du site				
Association d'ATB	Utiles pour Élargir le spectre Renforcer la bactéricidie Et prévenir l'émergence de résistance.			
	Mais Augmentation de la pression de sélection sur les germes + risques iatrogènes .			
	Donc alors réservés Aux infections graves Aux sujets les plus à risque En début de ttt surtout Pour une période limitée			





LES INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DE LA PAROI

Les B lactamines

L'une des **plus utilisées** en thérapeutique

Regroupe plusieurs

- Pénicillines
- Céphalosporines : en génération (1 à 5)
- Carbapénèmes

Pénicillines G et V	Pénicilline G	Voie parentérale Son injection sous forme retard est une IM très douloureuse
	Pénicilline V	Voie orale Prophylaxie essentiellement
	El commun	Réaction de Herxheimer Causé par la destruction brutale de la bactérie quelques heures après l'injection Relargage d'endotoxines à l'origine de : - Fièvre - Myalgie - Frissons - Prurit.
	→ Peu utilisées	
	Pénicilline A	Amoxicilline Entérocoque, streptocoque Association à l' ac clavulanique → Augmentin , élargissement du spectre aux producteurs de B lactamase . <i>Infections broncho pulmonaires, ORL</i> Augmentin : pas d'IM , préparation au moment de l'injection. Poudre avec EPPI ou Na mais pas de solution glucosée . 1g en IVD et pas plus, si > alors perf 30min
	Pénicilline M	Oxacilline, cloxacilline Anti-staphylocoque - On qualifie les staphs en fonction de leur sensibilité à la péni M SAMS (non résistant), SAMR (résistant) Infection à staph SAMS
	Commun	Bonne absorption digestive (voie orale), bonne diffusion tissulaire. EI : augmentation des réactions cutanées si association allopurinol
	Carboxypénicillines	Tiracilline Tiracilline + ac clavulanique = claventin.
	Urédopénicillines	Pipéracilline, témocilline Pipéracilline + tazobactam = tazocilline
	Commun	Très large spectre Inclus le pseudomonas, SAMR Voie parentérale = IV Réservés aux infections sévères ou lorsque la porte d'entrée est inconnue EI : sont ceux des B lactamine, avec troubles digestifs, allergies. - Troubles ioniques → surveillance kaliémie .
Céphalosporines	1ere à 5 génération avec un spectre qui s'élargi. 5^e génération : activité sur le staph aureu meti R : SARM	
B lactamase et inhibiteur	La production de B lactamase est un mécanisme de défense de la bactérie qui va donc résister à l'ATB Une stratégie : ajouter à l'ATB un inhibiteur de ces b lactamase = élargissement du spectre . Ac clavulanique + amox = augmentin. - Ac clavulanique n'est pas actif sur toutes les b lactamases - D'où le développement d'autres inhibiteurs.	
B lactamine : EI et surveillance	Allergies : - Réactions cutanées (urticaire, éruptions) - CÉdème de Quincke, choc anaphylactique Troubles digestifs Toxicité hématologique Encéphalopathie très rare. - Surtout sur forte dose Attention aux incompatibilités → ceftriaxone	

Les glycopeptides

Vancomycine, téioplanine, dalbavancine

Actifs sur **gram +**

Indiqués sur des **infections graves**, notamment à **SAMR**

Possèdent une **marge thérapeutique étroite** ; toxique proche de la concentration efficace.

EI : toxicité rénale notamment avec vancomycine.



**Administration :**

- Vancomycine : **perfusion IV lente (>1h), toutes les 12h ou en PSE.** Red man syndrome (réaction histamino libération si perfusion trop rapide)
- Teicoplanine par IV ou IM

Les fosfomycinesATB bactéricide à **large spectre**

Élimination rénale sous forme inchangée

2 formes

- **Sodique** : IV, infections **sévères**
- **Trométamol** : orale **dose unique**, ttt de 1ere intention de la cystite aigue non compliquée.

INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

Description	Inhibition de protéines indispensables au développement et à la multiplication des bactéries.	
Aminosides	Amikacine, gentamicine, tobramycine. Bactéricides (concentrations dépendantes) Possèdent un spectre large Indiqués dans les infections graves en association Marge thérapeutique étroite qui justifie un suivi thérapeutique (dosage dans le sang pour efficacité et toxicité)	
	EI	
	Néphrotoxicité	Donc surveillance de la créatinémie et surveillance thérapeutique et pharmacologique (pour les taux résiduels) <i>Bonne hydratation</i> nécessaire
Toxicité cochléo-vestibulaire	Risques de <i>troubles auditifs irréversibles.</i>	
Macrolides et apparentés	Bactériostatiques Possèdent un spectre sur les bactéries GRAM+ Bonne pénétration cellulaire <ul style="list-style-type: none"> - Actifs sur certaines bactérie intracellulaire comme la <i>légiennelle</i> Usage ambulatoire +++ (ORL) Utilisation possible pendant la grossesse <ul style="list-style-type: none"> - En majorité utilisés chez la femme enceinte avec les <i>B lactamides</i> Inhibiteur du CYP3A → peut générer un certain nombre d'interaction. <ul style="list-style-type: none"> - Clarithromycine, erythromycine, roxithromycine. 	
Tétracyclines	Usage limité du fait de nombreuses résistances à l'exception de la tigécycline (+ récente) Usage de la toxicycline en ttt du paludisme EI : <ul style="list-style-type: none"> - Photosensibilisation - Accumulation tissu osseux ou émail dentaire : pas d'utilisation chez enfant - Œsophagite : donc prise au milieu d'un repas avec un grand verre d'eau et au moins 1h avant le coucher. 	





ATB INTERAGISSANT AVEC ADN BACTÉRIEN

Fluoroquinolones	<p>Bactéricidie rapide Possèdent un spectre large Une très bonne diffusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tissulaire (y compris dans l'os) - Dans la cellule → actives contre germes intracellulaire - Excellente biodisponibilité orale (voie privilégiée) <p>Attention aux résistances cependant : ont été utilisées massivement pendant longtemps.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pas recommandées si déjà recues <p>Ei :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Photosensibilisation - Tendinopathie allant jusqu'à la rupture (limitation activité physique) - Baisse du seuil épileptogène - Troubles du rythme - Arthralgie, arthropathie <p>Contre indiquée pendant la grossesse.</p> <p>2 sont actives contre le pneumocoque :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lévofloxacine - Moxifloxacine
Sulfamides antibactérien	<p>Interagissent avec l'ADN en inhibant la synthèse des acides nucléiques Le plus utilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sulfaméthoxazol + triméthoprime = cotrimoxazole (bactrim) → Oral ou Iv, prévention toxoplasmose, infection à staph... <p>Allergies Toxicité hématologique → NFP</p>

SURVEILLANCE ET SUIVI D'UN TRAITEMENT ATB

Suivi de l'efficacité du tt	<p>Impératif de la réévaluer après 48 à 72h de traitement Efficacité se base sur des critères → Clinique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Température - Disparition des symptômes <p>→ Biologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> - Négativation biologique - Syndrome inflammatoire - Dosage des ATB
Allergies aux ATB	<p>Interroger le patient avant d'administrer un ATB → Quel ATB : allergies croisées sont rares... → Signes cliniques (rechercher éventuelles « intolérance ») Le plus souvent elles sont bénignes mais surveillance ++ et arrêt du tt Il existe des formes graves</p> <ul style="list-style-type: none"> - Immédiate : choc anaphylactique - Retardée : éruptions bulleuses, érythrodermie.
Troubles digestifs	<p>Lié à un déséquilibre de la flore intestinale → Concernent tout les ATB En général bénin. Mais peuvent être grave → Colite pseudomembraneuse</p> <ul style="list-style-type: none"> - Plus fréquente avec céphalosporines et fluoroquinolones. - tT par métronidazol.
Le suivi thérapeutique pharmacologique	<p>Dosage des médicaments dans le sang Variabilité de Pk inter-individuelle Corrélation clinique pour certains ATB Permet d'adapter la posologie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pour avoir une meilleure efficacité - Pour diminuer la toxicité <p>En pratique</p> <ul style="list-style-type: none"> - Concernes les aminosides, les glycopeptides.
Exemple des aminosides.	<p>Médicaments concentration dépendant. (Par pic et plateau de concentration) Pour évaluer l'efficacité, il va falloir évaluer le pic</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélever 30 min après la fin de la perfusion : Cmax <p>La toxicité est liée à une accumulation du médicament = concentration minimale = valée qui témoigne de la toxicité</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prélever juste avant l'injection suivante





Exemple des glycopeptides	Temps dépendant Pour être efficace doivent être le plus longtemps possible au-dessus de la concentration minimale inhibitrice <ul style="list-style-type: none"> - IV continue ou PSE Concentration sera un reflet de l'efficacité Si PSE : <ul style="list-style-type: none"> - On prélève à n'importe quel moment Si discontinue <ul style="list-style-type: none"> - On s'assure de la concentration minimale pour savoir si supérieure à la concentration minimale inhibitrice.
----------------------------------	--

RÉSISTANCE AUX ATB

Émergence des résistances	Pénicilline découverte années 20, utilisée dans les années 40, résistance au moment ou elle à été rendue disponible Apparition fait suite à la mise sur le marché.	
Mécanismes de résistances	Dégradation enzymatique	Production enzyme qui va détruire les ATB <ul style="list-style-type: none"> - B lactamases → Association d'inhibiteur de b lactamases
	Modification ou baisse de production de la cible	La cible de l'ATB est modifiée et donc l'ATB ne peut plus agir et se fixer sur la cible ou alors elle n'est plus présente en quantité suffisante pour que l'effet soit suffisant
	Efflux	Désigne le rejet de l'ATB en dehors de la bactérie Atb ne peut plus agir sur sa cible
	Baisse de la perméabilité	Empêche la pénétration de l'ATB

Les résistances bactériennes

Résistance naturelle	Bactéries insensibles au mode d'action de l'ATB
Résistance acquise	Chez des bactéries habituellement sensibles <ul style="list-style-type: none"> - Génétiques (acquisition de gènes étrangers = plasmides) - Souches résistance rare → les Atb sélectionnent ces souches = pression de sélection. Phénomène dynamique lié à l'utilisation des ATB : si on diminue la pression, les souches sauvages donc non mutée vont reprendre le dessus

Multi résistance

- Association de résistances naturelles ou acquises à plusieurs souches.
- Ces bactéries sont problématiques et exposent à des risques d'impasses thérapeutiques.

Consommation d'ATB et apparition de résistance

Corrélation.
Il faut donc limiter les prescription d'ATB lorsque ce n'est pas nécessaire pour diminuer la pression de section.

La résistance est un phénomène global	Dans les établissements de soins En ambulatoire Problème complexe mais mesures simples <ul style="list-style-type: none"> - Hygiène - Diminuer la pression de sélection → rationaliser l'usage des antibiotique est la meilleure solution. 	
	Hygiène	Lavage fréquent des mains FHA Port de gants Diminuent drastiquement la propagation des résistances bactériennes Mesures adaptées dans certains cas : <ul style="list-style-type: none"> - Précautions complémentaires...

Bon usage

Essentiel.
 Dans les établissements de santé, la diminution d'utilisation de certain ATB a diminué le nombre de staph dorés résistant.
 On voit aujourd'hui une augmentation de E.coli au C3G