

ITEM 173 : ANTI-INFECTIEUX

ANTIBIOTIQUES

Antibiotiques (ATB) = substance capable de détruite les bactéries (bactéricide) ou d'en inhiber la croissance (bactériostatique).

Baisse du nombre d'ATB découverts et hausse des bactéries résistantes aux ATB → nécessité de les utiliser rationnellement

Microbiologie	Mode d'action	= Interfère avec le cycle réplcatif des bactéries : actif sur des bactéries en phase de multiplication Spectre antibactérien : ensemble des bactéries sur lesquelles est actif un ATB - Cible variable : - Inhibe la synthèse de la paroi : β-lactamine, glycopeptide, fosfomycine... - Inhibe la synthèse de l'ADN bactérien : quinolone, sulfamide - Inhibe la synthèse de l'ARN bactérien : rifampicine - Inhibe la synthèse protéique : aminoside, macrolide, cycline, acide fusidique → Absence d'activité des β-lactamines sur les mycoplasmes (dépourvus de paroi) → Absence d'activité des glycopeptides sur les BGN (membrane externe ne permettant pas le passage) → Synergie entre β-lactamines et aminosides sur les streptocoques et entérocoques (la destruction de la paroi par les β-lactamines permet aux aminosides d'atteindre leur cible intracellulaire) → Seules les molécules pénétrant la cellule (macrolide, fluoroquinolone, rifampicine, cycline...) sont actives sur les intracellulaires (<i>Chlamydia, Coxiella, Rickettsia, Legionella, Brucella, Bartonella, Mycobacterium...</i>)		
	Activité antibactérienne	= Evaluée <i>in vitro</i> par la concentration minimale inhibitrice (CMI) → concentration la plus basse permettant d'inhiber la croissance bactérienne Antibiogramme = résultats décrivant le comportement d'une souche face → aux antibiotiques → classement sensible-intermédiaire-résistant selon la possibilité d'atteindre la CMI dans l'organisme - Sensible : CMI < concentration d'antibiotiques obtenue dans l'organisme à posologie usuelle - Intermédiaire : CMI ≈ concentration d'antibiotiques obtenue dans l'organisme à posologie usuelle - Résistante : CMI > concentration d'antibiotiques obtenue dans l'organisme à posologie usuelle		
	Résistance bactérienne	Résistance naturelle	= Chez toutes les bactéries d'une même espèce, résistance chromosomique - Listeria et entérocoque : résistants aux C3G - Bactéries anaérobies strictes : résistantes aux aminosides - BGN : résistant aux glycopeptides	
		Résistance acquise	- Pneumocoque : sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP), résistant aux macrolides - Entérobactéries résistantes à l'amoxicilline - Staphylocoque résistant aux pénicillines M (SARM) → Si prévalence de résistance > 10% : contre-indique à l'antibiotique en probabiliste	
		Exemples	S. aureus	- Sensibilité naturelle aux pénicillines - Résistantes à la pénicilline G par sécrétion d'une pénicillinase dans 95% des souches, sensible à la pénicilline M : SARS - Résistantes à toutes les β-lactamines (sauf ceftaroline et ceftobiprole) par modification de la cible (protéine de liaison à la pénicilline PLP) : SARM (20% des souches)
			Entérobactéries	= Résistances naturelles aux β-lactamines : variable selon les groupes - Groupe 1 = E. coli, Proteus, Salmonella, Shigella : sensible à l'amoxicilline - Groupe 2 = Klebsiella = pénicillinase de bas niveau chromosomique : résistance naturelle à l'amoxicilline, mais sensible à l'Augmentin® et aux céphalosporines - Groupe 3 = Enterobacter, Morganella, Serratia, Providencia = céphalosporinase de bas niveau : résistance aux C1G, C2G, amoxicilline et Augmentin, sensible aux C3G - Groupe 4 = Yersinia = pénicillinase + céphalosporinase
			Entérocoque	- Résistance naturelle aux C3G - E. faecalis : souvent sensible à l'amoxicilline, avec possible synergie entre amoxicilline et C3G redonnant une sensibilité aux C3G - E. faecium : fréquemment résistant à l'amoxicilline → vancomycine en 1^{ère} intention

Microbiologie	Résistance bactérienne	Origine	Population bactérienne évolutive et hétérogène : survenue de mutations chromosomiques (1 mutation/10 ⁶ à 10 ⁸ bactéries) + échanges de matériel génétique (plasmides) - Emergence de résistance bactérienne , selon la pression de sélection exercée par les antibiotiques, les caractéristiques de chaque antibiotique et la capacité de certaines espèces d'accepter des gènes de résistance provenant d'autres espèces (plasmide)	
		Mécanisme	- Inactivation enzymatique de l'antibiotique : β -lactamase, céphalosporinase → Acide clavulanique = inhibiteur de la pénicillinase : peut restaurer l'activité d'une pénicilline si la bactérie ne produit pas de trop grandes quantités de pénicillinase - Modification de la cible : - PSDP : expression de PLP de moindre affinité - SARM : expression d'une autre PLP n'ayant pas d'affinité - Diminution de la perméabilité membranaire - Augmentation des mécanismes d'efflux	
Pharmacologie	Pharmacocinétique	= Absorption, biodisponibilité, diffusion, demi-vie sérique et voies d'élimination de l'antibiotique : - Site difficilement accessible : œil, cerveau, prostate, os - Intérêt des dosages d'antibiotiques : . Taux résiduel $\pm$ pic en cas d'administration discontinue . Concentration à l'équilibre en cas d'administration continue		
		Biodisponibilité par voie orale	- Excellente : fluoroquinolone, rifampicine, sulfamide, imidazolé, cotrimoxazole, cycline - Moyenne : β-lactamine (pénicilline > céphalosporine orale > pénicilline M), macrolide - Faible/nulle : aminoside, glycopeptide	
	Pharmacodynamique	- Bactéricide : β-lactamine, aminoside, fluoroquinolone, cotrimoxazole, glycopeptide, métronidazole - Bactériostatique : macrolide, cycline, lincosamide, acide fusidique - Activité antitoxinique : clindamycine, linézolide - Activité anti-biofilm : rifampicine, daptomycine, fluoroquinolone		
		Activité temps-dépendante = Liée au temps passé avec une concentration supérieure à la CMI : pénicilline, céphalosporine, glycopeptide - Paramètre suivi : concentration résiduelle ou à l'équilibre (si administration continue) - Administration en plusieurs fois/jour		Activité concentration-dépendante = Activité optimale lorsque la concentration est élevée : aminoside, métronidazole, quinolone, daptomycine - Paramètre : . Concentration maximale : pic (à monitorer ++) . Rapport entre concentration maximale et CMI de la bactérie : quotient inhibiteur - Administration en 1 ou 2 fois/jour selon la demi-vie
Prescription d'antibiotiques	Indication	- Risques d'une prescription d'antibiotique inutile ou inappropriée : retard au diagnostic, impact défavorable sur le pronostic, effets indésirables, émergence de résistances bactériennes, surcoût		
		Non-indication	- Fièvre isolée de l'immunocompétent sans signe de gravité - Majorité des infections ORL (fréquemment virales) : angine à TDR négatif ou sans utilisation de TDR, rhinopharyngite aiguë isolée, sinusite maxillaire de l'adulte ou sinusite subaiguë de l'enfant d'évolution favorable, OMA peu symptomatique de l'enfant > 2 ans, OMA congestive ou séroumqueuse, otite externe bénigne - Infection respiratoire basse (hors pneumonie) : bronchite aiguë, exacerbation de BPCO stade 0, ou stade 1 à 3 sans crachats franchement purulent, bronchiolite du nourrisson (en l'absence d'OMA, pneumonie d'évolution favorable), bronchite ou trachéobronchite de l'enfant d'évolution favorable en 72h - Situation de colonisation : plaie, escarre ou ulcère colonisé et/ou purulent sans dermo-hypodermite, bactériurie asymptomatique (hors grossesse ou geste sur les voies urinaires), y compris sur sonde ou si pyurie asymptomatique, colonisation bronchique - Après piqure de tique , en l'absence de signes cliniques de maladie de Lyme	
		Prophylaxie	= Prévention d'une infection dans des circonstances définies - Antibioprophylaxie ponctuelle en prévention de l' endocardite infectieuse ou des infections invasives à méningocoque , ou de l' infection post-opératoire - Antibioprophylaxie au long cours après splénectomie	
			Prévention de l'infection post-opératoire	- Selon le type de chirurgie : classification d'Altemeier (classe 1 = propre ou propre contaminée, classe 2 = contaminée) , la durée et le score ASA - Choix de la molécule selon le type de chirurgie, la flore du patient, l'écologie de l'unité d'hospitalisation : spectre étroit - Modalité selon le poids du patient, la demi-vie d'élimination et la durée d'intervention : toujours IV, durée < 24h

Prescription d'antibiotiques	Indication	Prophylaxie	Prévention de l'infection post-opératoire	- Choix de la molécule selon le type de chirurgie, la flore du patient, l'écologie de l'unité d'hospitalisation : spectre étroit - Modalité selon le poids du patient, la demi-vie d'élimination et la durée d'intervention : toujours IV, durée < 24h
		Curative		- Antibiothérapie probabiliste : infection bactérienne non caractérisée (prélèvements inutiles ou en attente) - Antibiothérapie adaptée : à la documentation bactériologique
			Prélèvements avant antibiothérapie	- Doit être systématiquement envisagé, même en cas d'infection grave : réalisation d'hémocultures ± prélèvement dirigé (urine, LCR...) - Exceptions : - Purpura fulminans préhospitalier : antibiothérapie immédiate - Prélèvement superflu : diagnostic clinique aisé (scarlatine, impétigo, cystite...), sensibilité des bactéries prévisible, infection sans gravité
	Choix de molécule			- Selon la/les bactérie(s) causale(s) documentée ou suspectée, et le site d'infection - Selon le patient : immunodépression, pathologie chronique, antécédents, allergie, grossesse... - Selon le coût écologique : antibiotique avec le spectre adapté le plus étroit → Association d'antibiotiques : - Elargir le spectre antibactérien : traitement probabiliste d'infection grave - Augmenter la vitesse bactéricide : traitement adapté d'infection grave - Prévenir l'apparition de résistance (<i>S. aureus</i> : ne pas utiliser de rifampicine, fluoroquinolone ou acide fusidique en monothérapie)
	Modalités	Posologie et rythme		- Dose quotidienne : adaptée au pathogène (suspecté ou connu), au site d'infection (↗ si mauvaise diffusion), et au terrain sous-jacent - Rythme d'administration : selon la pharmacodynamique (en plusieurs fois/jours si action temps-dépendant, doses plus espacées si action dose-dépendante) → En cas de doses quotidiennes multiples, en particulier parentérale : respecter un intervalle identique entre les prises
		Voie		- Orale dès que possible - IV : · Infection grave à la phase initiale · Posologie élevée nécessaire (endocardite, méningite purulente...) ne pouvant aisément être donnée <i>per os</i> (amoxicilline...) · Antibiotique à biodisponibilité faible ou nulle : aminoside, glycopeptide... · Voie orale impossible : vomissement, obstacle sur les voies digestives, coma... - IM : essentiellement pour les traitements en dose unique (ceftriaxone dans l'urétrite gonococcique, pénicilline G retard dans la syphilis...) - Sous-cutanée : alternative à la voie IV si impossible (personne âgée...) - Locale : indication très limitée = otite externe, conjonctive, cutané ou vaginal
	Geste associé			→ Toute collection doit faire envisager systématiquement une ponction ou un drainage chirurgical - Exemples : arthrite septique, empyème cérébral, pleurésie purulente, abcès, péritonite...
Bon usage	= Lutte contre les problématiques d' augmentation des résistances bactériennes (résultant de l'utilisation excessive des antibiotiques) et du faible nombre de nouveaux antibiotiques			
	Référent en infectiologie d'un établissement			= Clinicien formé à l'antibiothérapie : conseil diagnostique et thérapeutique en infectiologie - Intervention sur demande des prescripteurs ou sur alerte (surconsommation d'antibiotiques à large spectre, hémocultures positives, épidémies nosocomiales) - Organisation d'actions de formation sur le bon usage des antibiotiques
	Indicateurs de suivi			- Dose définie journalière (DDJ) = dose reçue par un adulte de poids moyen dans l'indication principale de l'antibiotique (amoxicilline = 1 g) - ICATB = Indicateur composite du bon usage du médicament
Surveillance	Efficacité			Réévaluation régulière, précoce (surtout dans les formes graves) et systématique à 48-72h : - Clinique : régression de la fièvre (amélioration en 36-48h si antibiotique adapté), signes infectieux - Microbiologique : contrôle éventuel des prélèvements initialement positifs (hémocultures...) - Biologique : régression du syndrome inflammatoire (suivi non systématique) - Imagerie : disparition des anomalies en lien avec l'infection (décalée dans le temps)
	Tolérance			- Selon la tolérance spécifique et le produit utilisé

Surveillance	Adaptation du traitement	Efficace	- Modification pour un antibiotique également efficace, mais à spectre plus étroit, moins coûteux, de tolérance meilleure ou identique - Remplacement d'une bithérapie par une monothérapie - Passage de la voie injectable à la voie orale	
		Non efficace	= Absence d'amélioration des signes locaux et généraux de l'infection après 48-72h, voire aggravation/extension sous traitement	
		Echec microbiologique	- Bactérie différente de la bactérie suspectée - Bactérie présentant une résistance non anticipée - Acquisition de résistance en cours de traitement : survenue généralement plus tardive que 48-72h, favorisé par un inoculum important, en présence d'un corps étranger ou avec certaines bactéries (staphylocoque, <i>Pseudomonas</i> ...) ou antibiotiques (acide fusidique, fosfomycine, rifampicine, fluoroquinolone) - Nature non bactérienne ou non infectieuse de l'affection	
		Echec pharmacologique	- Posologie insuffisante - Interaction chimique ou médicamenteuse - Défaut d'observance - Diffusion insuffisance au site de l'infection	
		Echec stratégique	- Abcès ou collection non drainée, corps étranger persistant...	
Durée	→ Sauf cas particulier (infection ostéoarticulaire, endocardite, tuberculose), une antibiothérapie ne doit pas être prolongée au-delà de 10 jours : une antibiothérapie de 1 semaine suffit à traiter la plupart des infections bactériennes - Variable selon la bactérie, le site de l'infection et le terrain : recommandations particulières à chaque infection - Tendance actuelle au raccourcissement de la plupart des antibiothérapies (↘ le risque de résistance bactérienne) - L'antibiothérapie doit être maintenue à dose efficace pendant toute la durée (jamais de posologie dégressive) - Seul critère de guérison = absence de rechute à l'arrêt du traitement			
Bêtalactamine	- Mode d'action : liaison aux protéines de liaison des pénicillines (PLP) → inhibe la synthèse du peptidoglycane de paroi - Mécanisme de résistance : - Modification de cible (PLP) : CGP - Production d'enzyme (β-lactamase) : entérobactérie, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Diminution de la perméabilité de la membrane externe : BGN → Inhibiteurs de β-lactamases = acide clavulanique, tazobactam, sulfobactam : β-lactamines saturant les β-lactamases - Pharmacodynamique : bactéricide en 24 à 48h, activité temps-dépendante - Effets indésirables : réaction allergique (0,3 à 5%) ± croisée pénicilline-céphalosporine dans < 5% des cas. Attention aux fausses allergies (80-90% des cas)			
	PENICILLINE G ET V	= Pénicilline V (orale) et pénicilline G (IV) de demi-vie courte, ou forme retard = benzathine pénicilline		
		Pharmacocinétique	- Mauvaise diffusion au SNC, méninges, yeux, os et prostate - Elimination urinaire	
		Spectre	- Streptocoque, <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Treponema</i>	
		Résistance	- Naturelle : BGN - Acquisée : staphylocoque, pneumocoque (intermédiaire ou résistant)	
		Indication	- Pénicilline V (oracilline) : prophylaxie des infections pneumococciques chez l'asplénique - Pénicilline G : neurosyphilis - Benzathine pénicilline : - Syphilis primaire, 2nd ou latente (hors neurosyphilis) - Prévention de l'érysipèle	
	PENICILLINE A	= Voie orale ou IV, de 50 à 200 mg/kg/j (jusqu'à 300 mg/kg/j), en 2 à 6 prises, toutes les 8h		
		Amoxicilline	Pharmacocinétique	- Voie orale : biodisponibilité de 80% - Diffusion médiocre dans le LCR (↗ à forte posologie), mauvaise dans la prostate - Elimination à 70% urinaire sous forme active, et à 30% biliaire
		Spectre	- Streptocoque, pneumocoque, <i>Listeria</i> , méningocoque - Autres : <i>Borrelia</i> , entérobactérie du groupe 1, <i>Pasteurella</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	
		Résistance	- Naturelle : entérobactérie groupe 2 et 3, <i>Pseudomonas</i> - Acquisée : staphylocoque (fréquente), pneumocoque (PSDP), entérobactérie (<i>E. coli</i> > 40%), <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, gonocoque, méningocoque	

Bêtalactamine

Bêtalactamine	PENICILLINE A	Indication	- Angine streptococcique - OMA - Sinusite maxillaire aiguë - Pneumonie à pneumocoque - Exacerbation aiguë de BPCO - Infection à <i>Listeria</i> - Méningite à méningocoque péni-S	- Endocardite à streptocoque et entérocoque - Prophylaxie de l'EI - Maladie de Lyme à la phase primaire - Erysipèle - Eradication d'<i>Helicobacter pylori</i>...
		Amoxicilline + acide clavulanique	= Voie orale ou IV, en 3 prises quotidiennes, ne pas dépasser 10 mg/kg/j chez le nourrisson, 15 mg/kg/j chez l'enfant et 1200 mg d'acide clavulanique chez l'adulte (intolérance digestive) - L'acide clavulanique ne diffuse pas dans le LCR	
		Spectre	Extension : - Staphylocoque méti-S - <i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella</i> producteurs de pénicillinase - <i>E. coli</i> et autres entérobactéries productrices de pénicillinase - BGN anaérobie : <i>Bacteroides fragilis</i> ...	
		Indication	- Exacerbation aiguë de BPCO stade 4 - Pneumonie communautaire de l'adulte avec FdR sans signe de gravité - Infection stomatologique - Infection gynécologique - Infection cutanée et des parties molles par morsure ou plaie traumatique...	
	Pénicilline M = Oxacilline Cloxacilline	Pharmacocinétique	- Biodisponibilité médiocre par voie orale (oxacilline 40%, cloxacilline 70%) - Diffusion très faible : œil, tissu cérébral, LCR, prostate - Elimination urinaire sous forme active	
		Spectre	- Staphylocoque méti-S	
		Résistance	- Résistance naturelle : BGN - Résistance acquise : SARM	
		Indication	Pénicilline M IV : infection systémique à staphylocoque méti-S (bactériémie, endocardite, ostéo-arthrite) Pénicilline M <i>per os</i> : à éviter car biodisponibilité très faible	
	Carboxy-pénicilline Uréido-pénicilline ± inhibiteur de β-lactamase	- Carboxypénicilline : ticarcilline ± acide clavulanique - Uréidopénicilline : pipéracilline ± tazobactam		
		Pharmaco	- Aucune absorption orale, élimination rénale	
		Spectre	- Idem amoxicilline (sauf entérocoque pour la ticarcilline) - Etendu à d'autre BGN, dont <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - Inhibiteur de β-lactamase : BGN produisant une pénicillinase	
		Résistance	- Bactérie productrice de β-lactamase à spectre étendu : sensibilité inconstante - Bactérie intracellulaire - SARM	
		Indication	→ Spectre large : infection nosocomiale (post-opératoire, PAVM, infection urinaire nosocomiale...) sauf méningite (mauvaise diffusion)	
	Céfazoline	= C1G : efficace sur <i>S. aureus</i> méti-S → utilisé en 2 nd intention (rupture de stock de pénicilline M...)		
	C2G = Céfuroxime	Pharmacocinétique	- Diffusion satisfaisante dans de nombreux tissus, insuffisante dans le LCR - Elimination urinaire sous forme active	
		Spectre	- CGP : streptocoque, staphylocoque méti-S - Entérobactéries groupe 1	
Indication		- Angine aiguë streptococcique de l'adulte - Sinusite maxillaire aiguë de l'adulte - OMA de l'adulte - Antibiotrophylaxie en chirurgie		
C3G orale = Cefpodoxime Céfixime	Pharmacocinétique	- Biodisponibilité < 50% saturable: concentration sérique et tissulaire basse - Elimination urinaire sous forme active		
	Spectre	- CGP : streptocoque, staphylocoque méti-S - Entérobactéries groupes 1 et 2		
	Indication	→ Place limitée (mauvaise biodisponibilité) : atb orale de 2 nd intention		

Bêta-lactamine	C3G injectable	- Ceftriaxone, céfotaxime , ou à spectre plus large = céfépime, ceftazidime	
		Pharmacocinétique	- Bonne diffusion sérique et tissulaire - Diffusion méningée satisfaisante à forte posologie (augmentée par l'inflammation) - Plupart des C3G injectables : demi-vie courte, élimination urinaire - Ceftriaxone : demi-vie longue (1 injection/24h), élimination biliaire
		Spectre	- Streptocoque (dont pneumocoque) - Méningocoque - Entérobactérie - <i>Haemophilus</i> + Céfépime/ceftazidime : <i>Pseudomonas</i>
		Résistance	- Listéria - Entérocoque - SARM - Bactérie intracellulaire
		Indication	- Méningite purulente (probabiliste) - Forme grave d'infection à BGN - Infection extra-pulmonaire à PSDP - Fièvre chez le neutropénique - Pyélonéphrite et infection urinaire masculine + Céfépime, ceftazidime : infection nosocomiale + Ceftriaxone : maladie de Lyme aux phase 2 nd et tertiaire, fièvre typhoïde
		EI	- Ceftriaxone en traitement prolongé : risque de lithiase biliaire
	Carbapénème = Imipénème ± cilastatine Méropénème Ertapénème	Pharmacocinétique	- Aucune absorption digestive (jamais par voie orale) - Cilastatine : inhibiteur enzymatique rénal, prolongeant la demi-vie de l'imipénème - Ertapénème : demi-vie longue (1 injection/24h)
		Spectre	→ Spectre très large : - Entérobactérie - <i>Pseudomonas</i> (sauf ertapénème) - Staphylocoque méti-S - Entérocoque (sauf ertapénème) - Anaérobie
		Résistance	- Résistance naturelle : intracellulaire - Résistance acquise : production de carbapénémase (rare, en augmentation)
		Indication	- Infection grave à bactérie multi-résistante , notamment infection liée aux soins
		EI	- Neurologique (convulsions) , en particulier pour l'imipénème
	Monobactam = Aztréonam	- Spectre étroit : essentiellement BGN aérobie , inactif sur les Gram+ - Aucune réaction allergique croisée avec les autres β-lactamines : antibiotiques de choix en 2 nd intention en cas d'allergie aux β-lactamines dans certaines indications = <i>Pseudomonas</i> , EBLSE...	
Autres classes	Aminoside = Gentamicine Amikacine	→ Gentamicine plutôt pour les Gram+ et amikacine plutôt pour les Gram- - Mode d'action : inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome - Pharmacodynamique : bactéricide rapide en < 1h, activité concentration-dépendante - Effet post-antibiotique sur les Gram négatifs : persistance d'une bactéricidie après élimination	
		Pharmacocinétique	- Aucune absorption orale : toujours par voie parentérale - Taux tissulaire inférieur aux taux sériques, diffusion médiocre dans le LCR - Élimination urinaire sous forme active
		Spectre	- Staphylocoque méti-S, <i>Listeria</i> , ensemble des BGN
		Résistance	- Streptocoque, entérocoque : de bas niveau → association à une β-lactamine - Bactéries anaérobies strictes et intracellulaires
		Indication	→ Toujours en association - Infection grave à BGN aérobie - Endocardite à streptocoque/entérocoque - Infection grave à <i>Pseudomonas</i> - Méningite à <i>Listeria</i>
		EI	- Néphrotoxicité , généralement réversible : suivi de la concentration résiduelle - Toxicité cochléovestibulaire irréversible
	Fluoroquinolone	= Quinolone de 2 ^e génération : - Ofloxacin, ciprofloxacine - Avec activité antipneumococcique = lévofloxacine, moxifloxacine - Mode d'action : inhibition de l'élongation de l'ADN bactérien - Pharmacodynamique : bactéricide, concentration-dépendant	

Autres classes	Fluoroquinolone	Pharmacocinétique	- Très bonne biodisponibilité par voie orale (↘ par la prise de calcium, magnésium) - Distribution très large, concentrations tissulaires et intracellulaires élevées - Elimination urinaire sous forme active (+ biliaire pour la ciprofloxacine)
		Spectre	- Entérobactérie, intracellulaire, staphylocoque méti-S, Haemophilus, Moraxella - Pneumocoque (lévofloxacine, moxifloxacine) : d'indication réduite - Pseudomonas (ciprofloxacine uniquement)
		Résistance	- Résistance naturelle : entérocoque, Listeria, plupart des bactéries anaérobies - Résistance acquise : SARM, gonocoque → Ne pas prescrire de fluoroquinolone pour une entérobactérie résistance à l'acide nalidixique ou à la norfloxacine → Ne pas utiliser de fluoroquinolone en monothérapie pour une infection à <i>Pseudomonas</i> ou <i>S. aureus</i> (risque élevé de sélection de mutants résistants)
		Indication	= Essentiellement utilisée après documentation, et non en probabiliste (sauf pour les pyélonéphrites et infections urinaires masculines) - Infection urinaire en 2nd intention - Infection génitale (salpingite, endométrite) - Infection digestive : fièvre typhoïde, diarrhée aiguë bactérienne à bactérie invasive - Infection ORL en derniers recours pour les antipneumococciques - Légionellose uniquement si grave (immunodéprimé, nécessité de soins intensifs) - Infection respiratoire basse en dernière intention
		EI	- Tendinopathie, avec risque de rupture tendineuse - Neuropsychique : convulsions, confusion - Allongement de l'espace QT - Hépatotoxicité - Phototoxicité
	Cotrimoxazole = Triméthoprime + Sulfaméthoxazole	- Mode d'action (synergie entre les 2 molécules) : inhibition du métabolisme de l'acide folique - Pharmacodynamique : bactéricide	
		Pharmacocinétique	- Très bonne biodisponibilité (≈ 100%), excellente distribution (dont LCR et prostate) - Métabolisme hépatique, élimination urinaire
		Spectre	- Entérobactérie, Listeria, staphylocoque, Pneumocystis
		Résistance	- Résistance naturelle : anaérobie, Pseudomonas - Résistance acquise : pneumocoque, entérobactérie
		Indication	- Infection urinaire documentée - Prévention et traitement de la pneumocystose - Alternative à l'amoxicilline pour les infections à Listeria
		EI	- Allergie aux sulfamides : éruption cutanée, syndrome de Lyell, agranulocytose - Cytopénie - Néphropathie interstitielle, lithiase
	Macrolides = Erythromycine Spiramycine Clarithromycine Azithromycine Josamycine Roxithromycine	- Mode d'action : inhibition de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50S du ribosome - Pharmacodynamique : bactériostatique	
		Pharmacocinétique	- Biodisponibilité satisfaisante, bonne diffusion tissulaire (sauf dans le LCR) - Fortes concentrations intracellulaires - Azithromycine : demi-vie très longue donc traitement court, avec risque élevé de sélection bactérienne
		Spectre	- Streptocoque, staphylocoque méti-S - Bactérie intracellulaire : <i>Chlamydia, Legionella, Mycoplasma</i> - Toxoplasmose - Helicobacter pylori (clarithromycine) - Haemophilus influenzae : sensibilité variable et inconstante
		Résistance	- Résistance naturelle : certaines entérobactéries, Pseudomonas - Résistance acquise : SARM, pneumocoque, streptocoque A

Autres classes	Macrolides	Indication	- Angine à streptocoque si allergie aux β-lactamines - Pneumonie à bactérie intracellulaire - Coqueluche - Infection génitale à <i>Chlamydia</i> - Infection à <i>Helicobacter pylori</i> (clarithromycine) - Certaines infections à BGN : <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i> (azithromycine) - Maladie des griffes du chat (azithromycine) - Toxoplasmose du sujet immunocompétent (spiramycine)
		EI	- Inhibiteur enzymatique puissant (sauf pour la spiramycine) - Troubles digestifs - Réaction cutanée - Hépatite immuno-allergique - Allongement de l'espace QT
	Apparentés macrolides	Lincosamide = Clindamycine	- Spectre proche des macrolides : streptocoque, staphylocoque méti-S - Meilleure efficacité sur la toxoplasmose - Indication : . Si allergie aux pénicillines : érysipèle, prophylaxie de l'endocardite infectieuse . Infection ostéoarticulaire à staphylocoque sensible, en association . Toxoplasmose cérébrale si allergie aux sulfamides - Effet antitoxinique
		Kétolide = Télithromycine Synergistine = Pristinamycine	- Spectre proche des macrolides, avec une meilleure efficacité sur le pneumocoque - Indication : pneumonie communautaire non grave (surtout si doute entre pneumocoque et intracellulaire), infection cutanée, sinusite maxillaire, exacerbation de BPCO - Télithromycine : toxicité hépatique (rare mais grave), allongement du QT
	Imidazolé = Métro-nidazole	- Mode d'action : formation de métabolites à l'origine de lésions de l'ADN bactérien - Pharmacodynamique : bactéricide, activité concentration-dépendante	
		Pharmacocinétique	- Très bonne biodisponibilité, diffusion excellente y compris LCR - Métabolisme essentiellement hépatique, forte concentration hépatique et biliaire - Excrétion surtout urinaire
		Spectre	- Anaérobie, dont <i>Clostridium</i> (sauf <i>Actinomyces</i> et <i>Cutibacterium</i>) - Aérobie Gram négatif : <i>Helicobacter pylori</i> - Activité anti-protozoaire : <i>Entamoeba histolytica</i>, <i>Giardia</i>, <i>Trichomonas</i>
		Indication	- Infection à bactéries anaérobies - Amébose, trichomonose urogénitale, vaginite non spécifique, giardiose - Traitement de 1^{ère} intention des colites à <i>C. difficile</i> non compliquée
		Effet indésirable	- Effet antabuse à l'alcool - Troubles digestifs, glossite, stomatite, goût métallique - Céphalées - Neuropathie périphérique
	Cycline	= Doxycycline, minocycline, tétracycline : liaison à la sous-unité 30S du ribosome, bactériostatique - Pharmacocinétique : bonne absorption (diminuée par la prise de fer, de calcium ou de magnésium) bonne concentration tissulaire et intracellulaire - Spectre : bactéries intracellulaires, <i>Mycobacterium</i> - EI : coloration jaune des dents, hypoplasie de l'émail, phototoxicité, épigastralgie/ulcération, réduction de la croissance osseuse chez le prématuré	
	Glycopeptide	= Vancomycine ou teicoplanine - Mode d'action : inhibition de la synthèse de la paroi (bloque la formation de peptidoglycane) - Pharmacodynamique : bactéricide lent en 48-72h, activité temps-dépendante	
		Pharmacocinétique	- Aucune absorption : toujours IV (sauf colite à <i>C. difficile</i>) ou teicoplanine IM - Diffusion tissulaire bonne dans les séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) - Diffusion modeste dans l'os et le poumon, nulle dans le LCR - Elimination rénale
		Spectre	Bactérie Gram + : streptocoque, pneumocoque, entérocoque, staphylocoque (dont SARM), <i>Listeria</i> , <i>Clostridium difficile</i>

Autres classes	Glycopeptide	Résistance	- Résistance naturelle : Gram négatif - Résistance acquise (très rare) : entérocoque, staphylocoque	
		Indication	- Infection grave à SARM - Infection grave à staphylocoque méti-S, streptocoque, entérocoque et pneumocoque en cas d'allergie aux β-lactamines - Episode fébrile chez le patient neutropénique - Par voie orale : traitement de 1^{ère} intention des colites à <i>C. difficile</i> compliquée	
		Effets indésirables	- Néphrotoxicité ++ : suivi plasmatique de la concentration résiduelle - Intolérance veineuse (phlébite) - Erythrodermie en cas de perfusion trop rapide (« <i>red man syndrom</i> ») - Ototoxicité	
	Daptomycine	= Proche des glycopeptides : actif sur les Gram+ (dont le SARM) - Bactéricide, concentration-dépendant, avec un fort effet post-antibiotique - EI : toxicité musculaire (myalgie, rhabdomyolyse) → suivi des CPK 1 fois/semaine		
Situations particulières	Linézolide	- Activité bactériostatique, temps-dépendante par inhibition de synthèse protéique - Très bonne biodisponibilité orale, bonne diffusion (notamment dans l'os, le poumon et le LCR) - Actif uniquement sur les bactéries Gram+ (dont le SARM), avec effet antitoxinique - Toxicité hématologique : surveillance de la NFS 1/semaine, traitement limité à 4 semaine		
	Femme enceinte	- Autorisé : toutes les β-lactamines, macrolide, pristinamycine, vancomycine, nitrofurantoïne, imidazolé - Contre-indiqué au 1^{er} trimestre uniquement : - Rifampicine (par prudence) - Cotrimoxazole (sauf avis spécialisé) → En cas poursuite de la rifampicine jusqu'à l'accouchement : supplémentation en vitamine K chez la mère en fin de grossesse, et chez l'enfant à la naissance - Contre-indiqué lors de toute la grossesse : cycline, aminoside, quinolone		
	Enfant	- Tétracycline : contre-indiqué < 8 ans - Fluoroquinolone : contre-indiqué < 15 ans		
	Allergie aux β -lactamines	→ Souvent surestimée : 80-90% des patients dit allergiques ne le sont pas réellement → Les allergies croisées entre les différentes familles de β-lactamines (pénicilline, céphalosporine, carbapénème) sont rares : 1 à 5% des cas		
		C	- Délai entre la prise de l'antibiotique et l'apparition des symptômes - Signes évocateurs d'anaphylaxie (hypersensibilité immédiate) < 1h après prise : malaise, hypotension, érythème diffus, prurit, urticaire, angio-œdème, bronchospasme - Signes évocateurs d'hypersensibilité retardée grave : éruption cutanée fébrile (nécrolyse épidermique, pustulose exanthématique, érythème polymorphe...), tableau systémique (DRESS...) - Evolution à l'arrêt : guérison selon la $\frac{1}{2}$ vie de l'antibiotique - Répétition des symptômes en cas de ré-administration d'une β-lactamine - Raison de la prescription antibiotique (fausse allergie : MNI et amoxicilline...)	
		Consultation allergologique	= Indispensable en cas de tableau suspect d'allergie médicamenteuse - Explorations par tests cutanés, avec recherche d'allergies croisées	
Bactérie hautement résistante émergente	BHRé = bactérie hautement résistante à la plupart des antibiotiques : entérobactérie productrice de carbapénémase (EPC), entérocoque résistant aux glycopeptides (ERG)... - Dépistage systématique par écouvillon rectal de tout patient hospitalisé avec atcd d'hospitalisation à l'étranger dans l'année précédente + mise en place de précautions complémentaires « contact » - En cas de dépistage positif : contact rapide avec l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière			

ANTIVIRAUX

Antiviraux : seulement pour une minorité de virus (essentiellement VIH, herpes virus, VHB, VHC et grippe)
 Mode d'action : interfère avec les étapes du cycle viral intracellulaire (notamment la synthèse d'acides nucléiques)
 → Aucun traitement n'est actif sur les virus extracellulaires
 But :
 - **Contrôle de la réplication virale au long cours** (VIH, VHB)
 - **Limitier l'intensité d'un épisode infectieux aigu** (herpes virus, virus grippal)
 - **Eradication d'une infection** (VHC)

Herpes virus	= Contrôle d'une primo-infection ou d'une réactivation symptomatique , sans effet sur l'établissement et la poursuite d'une infection latente, et donc de récurrence (récurrence herpétique, zona...)	
	Anti-HSV Anti-VZV	- Molécule : . Aciclovir : préférentiellement par voie IV, ou locale (crème et pommade ophtalmique) . Valaciclovir : pro-drogue de l'aciclovir, avec une meilleure absorption orale . Penciclovir et famciclovir (pro-drogue du penciclovir) - Action : inhibition de la réplication virale en s'insérant dans l'ADN à la place d'une base normale - Toxicité : . Digestive : nausées, vomissements, diarrhées . Néphrotoxicité (nécrose tubulaire aiguë) . Encéphalopathie : céphalées, confusion, agitation, tremblements, myoclonies, convulsions, hallucinations, trouble de la vigilance → Risque de toxicité accru chez l'insuffisant rénal : adaptation de la posologie - Résistance possible , induite essentiellement lors de traitements prolongés chez l'immunodéprimé
	Anti-CMV	- Ganciclovir IV et valganciclovir oral (pro-drogue) : toxicité hématologique (neutropénie, anémie) - Foscarnet IV : toxicité rénal
VIH	= Antirétroviraux : inhibition de la réplication virale, supprimant les effets de l'infection → correction de la lymphopénie T CD4, arrêt de l'activation chronique du système immunitaire, disparition quasi-totale du risque de contamination → Effet uniquement suspensif	
	Modalité	- Association systématique : - 2 inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la reverse transcriptase - 1 inhibiteur non nucléosidique ou antiprotéase + ritonavir ou antiintégrase - Réalisation systématique d'un génotypage à la recherche de mutations conférant une résistance
	Caractéristiques	- Indication universelle : proposer un traitement à tout patient infecté - Observance cruciale : risque de sélection de résistances définitive - Sans interruption (effet uniquement suspensif)
	Inhibiteur de la transcriptase inverse (RT)	- Inhibiteur nucléosidique et nucléotidique de la RT (INRT) : ténofovir, lamivudine et emtricitabine, abacavir → Les molécules anciennes (AZT) ne sont plus utilisées - Inhibiteur non nucléosidique (INNRT) : névirapine, éfavirenz, étravirine, rilpivirine
	Inhibiteur de protéase virale	= Darunavir, atazanavir - Association au ritonavir à faible dose : ↗ ½ vie par inhibition du catabolisme
	Inhibiteur d'intégrase virale	= Raltégravir, Elvitégravir, dolutégravir
	Autres	- Peu utilisé : corécepteur CCR5 (maraviroc), Gp41 virale (enfuvirtide)
Grippe	= Inhibiteur de la neuraminidase : oseltamivir (voie orale) - En curatif : efficace si donné < 48h après le début des signes, indiqué pour tous patients suspect de grippe, et plus particulièrement en cas de signe de gravité ou de terrain à risque - En prophylactique (après exposition à un cas) : efficace si donné < 48h suivant l'exposition, d'indication large en cas d'épidémie en établissement d'accueil de personnes âgées	

ANTIFONGIQUES

= Limités : 4 classes principales, une dizaine de molécules

Molécules	Polyène	= Amphotéricine B et nystatine - Utilisable par voie IV ou en topique buccal - Seules les formes co-formulées avec des lipides sont utilisées (↘ la toxicité) - Spectre large : levure et champignons filamenteux - EI (mal toléré) : - Néphrotoxicité, hypokaliémie, hypomagnésémie - Réaction lors de la perfusion : fièvre, spasme, veinite, céphalée - Anémie hémolytique
	Azolé	= Voie orale ou IV, spectre variable - Fluconazole : <i>Candida</i> , cryptocoque - Voriconazole : <i>Candida</i> , cryptocoque, <i>Aspergillus</i> - Posaconazole : <i>Candida</i> , cryptocoque, <i>Aspergillus</i> , autres filamenteux - EI : toxicité hépatique, inhibiteurs enzymatiques
	Echinocandine	= Caspofungine, anidulafungine, micafungine - Utilisable par voie IV uniquement - Spectre : <i>Candida</i>, <i>Aspergillus</i>
	5-fluorocytosine	- Indication (toujours en association) : à la phase initiale du traitement des cryptococcose
Indication	Infection à <i>Candida</i>	→ Seules les formes invasives (notamment candidémie) doivent bénéficier d'un traitement - Echinocandine en probabiliste, puis fluconazole si l'antifongigramme le permet - Résistances naturelles ou acquises possibles : au fluconazole notamment (<i>C. glabrata</i> et <i>kruzei</i>)
	Infection à <i>Aspergillus</i>	- Aspergillose invasive de l'immunodéprimé et aspergillose chronique nécrosante : voriconazole ou isavuconazole en 1 ^{ère} intention, amphotéricine B en 2 nd intention - Peu ou pas d'intérêt dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique et l'aspergillome

ANTIPARASITAIRES

Anti-protazoaire	Antipaludéen	Schizonticide intra-érythrocytaire	- Quinine - Amino-4-quinoléine : chloroquine - Amino-alcools : méfloquine, luméfanzine - Sulfamide : proguanil - Dérivé de l'artémisine : artéméthér, artésunate - Atovaquone - Doxycycline
		Schizonticide intra-hépatocytaire	- Atovaquone essentiellement - Primaquine
	Anti-toxoplasmose	- Antibiotique à activité antiparasitaire : macrolide (spiramycine), sulfamide, clindamycine - Pyriméthamine	
	Autres	- Amébose, giardiose, trichomonose : métronidazole	
Anti-helminthase	Flubendazole	- Oxyurose - Ankylostomose - Ascaridiose	
	Albendazole	- Oxyurose - Ankylostomose - Ascaridiose - Anguillulose	- Taeniasis - Hydatidose, échinococcose - Cysticercose
	Praziquantel	- Schistosomose - Distomatose	- Taeniasis - Cysticercose
	Ivermectine	- Anguillulose - Larva migrans - Filariose	
	Diéthylcarbamazine	- Filariose	