



UE / ENSEIGNANT : UE 20 – LE BERRE ET BEAURUELLE

DATE : 11/10/2024

GROUPE : Lucie GILLET, Maelann GUIGENO, Maëlle LE CARRERES, Nicolas ROUILLARD

REMARQUES : Aucun changement par rapport à l'année dernière

Antibiotiques & bases thérapeutiques

Table des matières

Partie 1 : Traitement préventif	3
I) Empêcher la transmission	3
II) La vaccination	3
A) Définition	3
B) Les objectifs	3
C) Les bénéfices de la vaccination	3
D) Technologies vaccinales ou plateformes vaccinales	4
E) Immunogénicité des vaccins en fonctions de leur nature et de la nécessité d'un adjuvant	8
F) Les adjuvants ?	8
G) Vaccin à base d'acide nucléique : ARN ou ADN	10
H) Vaccins à base de vecteur viraux	11
I) Vaccins obligatoires	13
III) Chimio prophylaxie	14
I) Histoire	14
II) Définitions :	15
III) Résistance aux antibiotiques :	15
A) Action des antibiotiques :	15
B) La résistance aux antibiotiques - définition :	16
C) Antibiogramme :	16
IV) Classification des antibiotiques :	19
A) ATB bactéricides et bactériostatiques :	20

B) Concentration / temps dépendant :	20
Partie 3 : Antibiotiques	21
I. ATB actifs sur la paroi bactérienne	21
A) Les β -lactamines	21
B) Autres molécules	30
II. Inhibiteurs de la synthèse des protéines	30
A) Généralités	30
B) Les aminosides	31
C) Les macrolides	31
D) Autres molécules :	32
III. Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques	32
A) Quinolones	32
B) Autres molécules	33
A) Pharmacodynamie	34
B) Pharmacocinétique	36
A) Méningite à méningocoque	38
B) Infection par le VIH	38
C) Infection par le <i>Plasmodium falciparum</i> (paludisme/malaria)	39
I) Antiviraux	40
A) Herpes virus	40
B) Virus de la grippe	40
C) VIH	41
II) Antiparasitaires	41
A) Principaux antipaludéens	41
III) Antifongiques	42
A) Spectre	42
Conclusion	43

Partie 1 : Traitement préventif

I) Empêcher la transmission

Cf. cours de Mr Baron

II) La vaccination

A) Définition

Un vaccin est une **préparation antigénique** qui a pour but d'induire chez la personne ou l'animal qu'on vaccine, une **réponse immunitaire spécifique d'un agent pathogène** capable de le protéger contre l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences.

Elle se base sur la capacité du SI à reconnaître une structure exogène et à la mémoriser de façon à mettre en place plus rapidement des défenses spécifiques contre cet agent en cas d'exposition ultérieure.

⇒ **Immunoprophylaxie active** : protection différée et durable

Histoire du vaccin :

- Le premier vaccin découvert par Jenner date du 18^{ème} siècle (vaccin contre la variole)
- Le vaccin contre la rage est mis au point par Pasteur en 1885

B) Les objectifs

La vaccination permet une **protection individuelle**, la **protection de la communauté** et enfin **l'éradication** de la maladie.

Ex : éradication mondiale de la variole en 1980

C) Les bénéfices de la vaccination

Ils permettent d'éviter un grand nombre de maladies et d'épidémies :

- ⇒ 2 à 3 millions de vies sont sauvées chaque année
- ⇒ Disparition de la variole dans le monde en 1980 et de la poliomyélite dans de nombreux pays
- ⇒ Éviter la réapparition des maladies grâce à la vaccination

L'utilité d'un vaccin c'est de se protéger et de protéger les autres, notamment les personnes les plus fragiles.

Seule la vaccination contre le tétanos n'est pas concernée par cette dimension collective. En effet, la contamination se fait à partir des spores tétaniques telluriques et la maladie ne se transmet pas de personne à personne. Ainsi, un enfant non vacciné par le tétanos n'est aucunement protégé du fait que le reste de la population l'est. En France, malgré une couverture vaccinale des nourrissons de 99%, on a recensé, entre 2012 et 2016, 3 cas de tétanos chez des enfants très vraisemblablement non vaccinés, âgés entre 3 et 8 ans.

Impact épidémiologique des vaccinations introduites dans le calendrier vaccinal du nourrisson, en France avant les années 2000

Maladie ou infection	Nombre de cas annuel avant introduction de la vaccination*	Nombre de cas annuel actuel*
Diphthérie	45 500 cas déclarés (1945)	0
Tétanos	850 décès déclarés (moyenne 1946-1950)	3 (moyenne 2005-2016)
Poliomyélite paralytique	1 700 cas déclarés (moyenne 1950-1954)	0
Rougeole	500 000 à 600 000 (avant 1980)	40 à 15 000 (2006-2016)
Rubéole chez les femmes enceintes	190 (moyenne 1976-1980)	9 (moyenne 2011-2015)
Méningites à <i>Haemophilus Influenzae b</i> chez l'enfant de moins de 5 ans	600 (avant 1990)	< 3 (moyenne 1999-2015)

D) Technologies vaccinales ou plateformes vaccinales

Classiques : basée sur l'utilisation de micro-organisme vivant ou non-vivant. Lorsque les microorganismes ne sont pas vivants : ils peuvent être entiers et ont subi une inactivation chimique ou thermique.

Vaccins sous unitaires sont composés de fractions antigéniques (toxines détoxifiées : anatoxine diphtérique et tétanique, Ag capsulaires polysidiques du pneumocoque

Nouvelles : sont basées sur l'utilisation d'acide nucléique pur (ADN ou ARN) ou l'utilisation d'un vecteur viral. Même si les chercheurs travaillent sur ces nouvelles technologies depuis plus de 20 ans, leur essor a été prodigieux/colossal lors de la pandémie du COVID 19.

Nous utilisons les cellules de notre organisme pour fabriquer directement les protéines du micro-organisme

Comment ? En utilisant l'ARN, le code génétique

L'ARN ne rentre pas tout seul dans nos cellules, il faut un transporteur : (pas de nécessité d'adjuvant

- Virus inoffensif (ex : Sputnik)
- Vecteur artificiel

VACCINS VIVANTS :

- Constitués **d'agents infectieux vivants atténués capables de se multiplier chez l'homme**
- Induisent 1 protection immunitaire proche de celle qui succède à une infection naturelle
- Immunité rapidement obtenue (10 à 14 j après la vaccination)
- Généralement **durable** (pas de rappels)
- Risque : induire une maladie infectieuse vaccinale lors de leur administration dans certaines situations cliniques (immunodépression)

Tableau des vaccins vivants atténués selon leur cible.

Vaccins vivants atténués	
Vaccins à cible virale	Vaccin à cible bactérienne
<ul style="list-style-type: none"> • Dengue • Fièvre jaune • Rougeole, oreillons, rubéole • Rotavirus • Vaccin oral contre la poliomyélite • Varicelle • Zona 	<ul style="list-style-type: none"> • BCG <div style="background-color: #0070C0; color: white; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><i>L'intervalle à respecter entre 2 doses d'un même vaccin ou entre 2 vaccins vivants atténués différents est de 4 semaines. Cet intervalle permet l'induction de la réponse immunitaire de chacun des vaccins (2-3 semaines). Contre indiqué chez les immunodéprimés</i></p> </div>

La réponse immunitaire induite par les vaccins vivants atténués est réalisée par la prise en charge systémique des antigènes présents dans ces vaccins. C'est pour cette raison :

- Que les vaccins vivants atténués produisent moins de réactions locales et plus de réactions systémiques (ex. : fièvre, éruption). Les réactions systémiques surviennent plusieurs jours après l'administration du vaccin.
- Que l'intervalle à respecter entre 2 doses d'un même vaccin ou entre 2 vaccins vivants atténués différents est de 4 semaines. Cet intervalle permet l'induction de la réponse immunitaire de chacun des vaccins (2-3 semaines).
- Que la voie d'administration, SC ou IM, a peu d'effet sur la réponse immunitaire.

Un autre exemple de la mémoire immunitaire est la vaccination contre la rubéole. Chez une personne vaccinée ayant une sérologie négative ou faiblement positive, une revaccination produit une réponse anamnétique qui est la preuve de la mémoire immunitaire. La présence de la mémoire immunitaire observée chez les personnes vaccinées, même en l'absence d'anticorps mesurables, associée à une longue période d'incubation de la rubéole, permet aux anticorps de se développer et de se multiplier pour assurer une protection suffisante.

● **VACCINS INACTIVÉS :**

- Dépourvus de tout pouvoir infectieux, et incapable de se multiplier
- Capables d'induire, le plus souvent après plusieurs administrations répétées et l'utilisation d'un adjuvant de l'immunité, une RI protectrice qui devra ensuite être entretenue par l'administration **d'injections de rappels**
- On distingue :
 - o **Vaccins entiers** (ou entiers) contenant dans leur totalité les corps bactériens ou les particules virales. L'inactivation peut être chimique ou thermique.
 - o **Vaccins sous-unitaires** composés de fractions de l'agent infectieux susceptibles d'induire une RI protectrice : *Ag de surface ou virions fragmentés, Anatoxines détoxifiées, Ag capsulaires non conjugués ou conjugués.*

Tableau des vaccins inactivés ou inertes selon leur cible et leur composition.

Vaccins inactivés ou inertes			
Vaccins à cible virale		Vaccins à cible bactérienne	
Entiers	Sous-unitaires	Entiers	Sous-unitaires
<ul style="list-style-type: none"> • Encéphalite japonaise • Encéphalite à tiques • Grippe • Hépatite A • Poliomyélite • Rage 	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite B • HPV 	<ul style="list-style-type: none"> • Choléra • Leptospirose 	<p>Toxine inactivée</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diphtérie • Tétanos <p>Polysaccharides capsulaires non conjugués</p> <ul style="list-style-type: none"> • Méningocoques A+C • Pneumocoque 23-valent • Typhoïde <p>Polysaccharides capsulaires conjugués</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Haemophilus influenzae</i> b • Méningocoques C et ACWY • Pneumocoque 13-valent <p>Protéines</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coqueluche acellulaire • Méningocoque B

Schéma vaccinal général :
 2 doses initiales, administrées à au moins 4 semaines d'intervalle,
 3^e dose, de 4 à 6 mois plus tard (durée nécessaire pour la différenciation complète des cellules mémoires).
 Chez les nourrissons, une dose additionnelle sera administrée en raison de l'immaturation relative du système immunitaire en bas âge.

La réponse immunitaire induite par les vaccins inactivés est réalisée par la prise en charge locale des antigènes présents dans ces vaccins.

C'est pour cette raison :

- Que les vaccins inactivés produisent des réactions inflammatoires (rougeur, chaleur et sensibilité) au site d'injection et qu'il y a présence d'adénopathies axillaires ou inguinales à la suite de l'injection dans un muscle. Ces réactions surviennent habituellement 24 heures après la vaccination.
- Qu'on peut administrer des vaccins inactivés différents dans des sites distincts selon n'importe quel intervalle de temps. Cela justifie aussi la fabrication de vaccins combinés.
- Que l'intervalle minimal à respecter entre 2 doses d'un même vaccin est habituellement de 4 semaines. Cet intervalle permet la différenciation des lymphocytes dans les ganglions et la rate ainsi que l'induction de la réponse immunitaire.

La réponse immunitaire induite par les vaccins inactivés justifie les calendriers de vaccination utilisés, qui sont généralement de 2 doses initiales, administrées à au moins 4 semaines d'intervalle, suivies d'une 3^e dose, de 4 à 6 mois plus tard (durée nécessaire pour la différenciation complète des cellules mémoire). Chez les nourrissons, une dose additionnelle sera administrée en raison de l'immaturation relative du système immunitaire en bas âge.

Mémoire immunitaire après la durée nécessaire pour la différenciation complète des cellules mémoire (4-6 mois), une nouvelle exposition au même antigène est suivie d'une augmentation rapide (quelques jours) des taux d'anticorps de haute avidité.

Cet effet de rappel (réponse anamnétique) permet d'induire une protection efficace et rapide. La persistance de la mémoire permet aussi de ne pas avoir à reprendre une primovaccination, mais de la poursuivre là où elle a été arrêtée, peu importe le temps qui s'est écoulé depuis la dernière dose.

Comme la réactivation de la mémoire immunitaire prend quelques jours, la protection conférée par les vaccins contre les maladies ayant une période d'incubation courte peut parfois être limitée. Le tétanos en est un bon exemple. En effet, comme la période d'incubation du tétanos peut être de

seulement 3 jours, il peut être nécessaire de maintenir un niveau d'anticorps circulants suffisants pour assurer une protection rapide. Cela explique la nécessité des doses de rappel à intervalles réguliers chez les personnes qui répondent moins bien au vaccin.

Un autre exemple de la mémoire immunitaire est la vaccination contre l'hépatite B, pour laquelle l'administration systématique d'une dose de rappel n'est pas recommandée. En effet, lors d'une exposition naturelle au virus, même si le taux d'anticorps est inférieur au seuil considéré comme protecteur, la réplication virale qui s'ensuit, avec une période d'incubation longue, produira assez d'antigènes pour stimuler les cellules mémoire et induira une augmentation des anticorps neutralisants chez les personnes vaccinées plusieurs années auparavant. Ces personnes pourraient avoir une infection transitoire, mais ne développeront ni une maladie clinique ni une hépatite chronique.

- **VACCINS À CIBLE BACTÉRIENNE SOUS-UNITAIRES** (Non conjugués ou conjugués) :

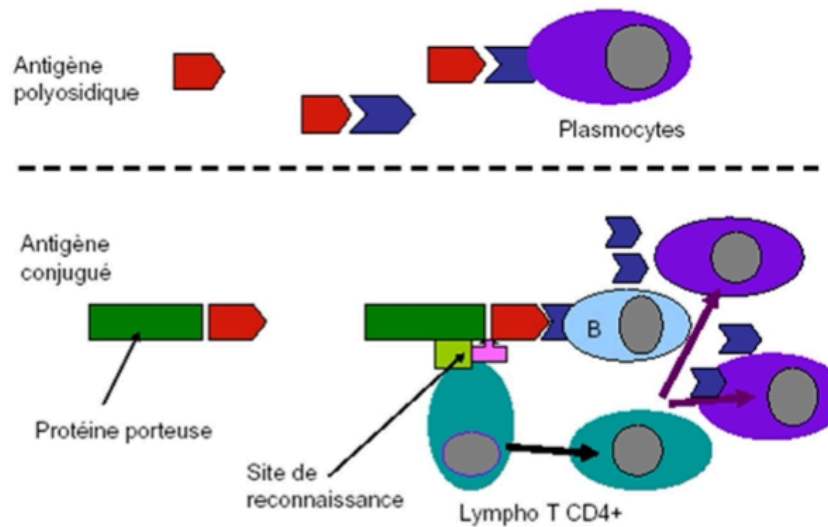
Parmi les vaccins à cible bactérienne sous unitaire, on distingue les vaccins non conjugués ou conjugués.

Les vaccins non conjugués les plus anciens possèdent des Ag non pas à base de protéine mais à base de sucre ou polyside ou polysaccharides. Ces sucres, constituants de la membrane externe des bactéries vont stimuler uniquement les L B, les L T ne sont pas stimulés, il n'y a donc pas de réponse anamnestic lors d'une nouvelle injection. Ils ne sont pas efficaces avant l'âge de 2 ans. Le vaccin contre le pneumocoque 23 valent est le plus connu. Ils sont de moins en moins utilisés au profit de vaccin conjugué.

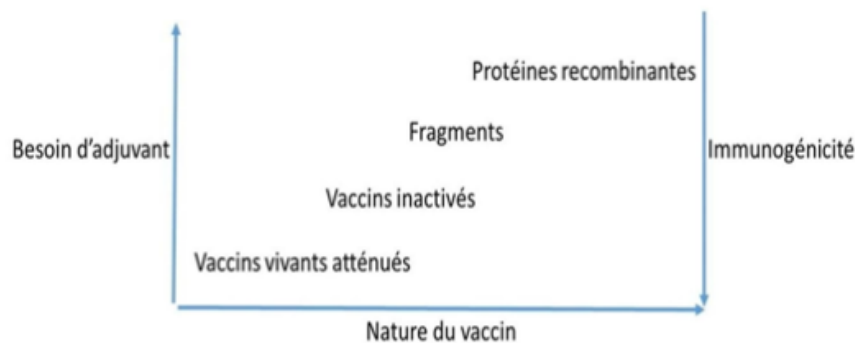
Les premiers vaccins utilisés étaient des polysides simples. Ces vaccins ne sont plus disponibles aujourd'hui mais de nombreuses personnes ont des carnets de vaccination qui attestent de leur administration dans le passé. Il s'agit notamment des vaccins quadrivalents ACWY [Mencevax](#), [Menomune](#) ou du [vaccin bivalent méningococcique A+C](#), dont l'arrêt de production a été annoncé en avril 2018. Ces vaccins avaient plusieurs inconvénients : comme tous les vaccins utilisant des antigènes polysidiques, et à l'inverse des vaccins protéiques (pour lesquels l'antigène est une protéine), ils ne sont pas efficaces avant l'âge de deux ans, ils ne sont pas capables de supprimer le portage du méningocoque dans la gorge (à l'origine de la transmission de personne à personne) et la protection qu'ils confèrent est de courte durée (3 ans environ). De plus, ils n'induisent pas la production de lymphocytes B et T mémoires et ne sont donc pas capables d'avoir un effet rappel en cas de nouvelle injection vaccinale (la quantité d'anticorps n'augmente pas comme avec les vaccins protéiques).

Les vaccins disponibles contre les méningocoques A, C, W ou Y sont tous aujourd'hui des vaccins polysidiques **conjugués**. Cela signifie que le polyside est lié (conjugué) à une protéine, conférant à l'ensemble les mêmes propriétés qu'un vaccin protéique : efficacité chez le jeune nourrisson, contre le portage du méningocoque, durée de protection plus longue qu'avec les vaccins polysidiques, induction de lymphocytes mémoires B et T et d'un effet rappel en cas de d'administration d'une nouvelle dose vaccinale.

- ⇒ Comparaison de la stimulation des SI selon que l'antigène soit non conjugué ou conjugué :
 - o Intérêt des vaccins conjugués : efficace dès le 2^{ème} mois, RI supérieure, diminution du portage pharyngé (pour certains vaccins), induction d'une mémoire immunitaire durable.
Ex : vaccin conjugué contre le méningocoque C et celui contre le pneumocoque (Prévenar 13)



E) Immunogénicité des vaccins en fonctions de leur nature et de la nécessité d'un adjuvant



Les vaccins vivants atténués ne nécessitent pas d'adjuvant : ils sont suffisamment immunogènes

L'immunogénicité = la capacité d'un antigène à stimuler le système immunitaire pour le développement d'une réponse immune efficace, diffère selon le type de vaccin.

Les vaccins vivants atténués peuvent se multiplier à des niveaux faibles dans notre organisme, cela permet d'activer de façon puissante et rapide le système immunitaire, conférant une protection dès la 1^{er} voie la 2^{ème} injection du vaccin et suffisant à induire pour la vie cette mémoire immunitaire protectrice.

Les vaccins inactivés ou fragmentaires ne prolifère pas dans l'organisme, mais en perdant cette propriété, ils perdent leur pouvoir immunogène, il faut alors faire des injections de rappel et en plus renforcer leur potentiel activateur en y associant des adjuvants.

F) Les adjuvants ?

Substances non spécifiques capable d'augmenter l'immunogénicité d'un Ag sans intervenir sur sa spécificité.

Pourquoi ajouter des adjuvants à la fabrication de vaccins inactivés ?

- ⇒ Augmentent la réponse immunitaire contre l'Ag microbien contenu dans le vaccin
- ⇒ Diminuent la quantité d'Ag par dose donc diminuent le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation

2 types d'adjuvants sont utilisés :

- Sel d'aluminium +++ (dès les années 1930, centaines de millions de doses injectées)
- Liposomes, squalènes (depuis années 1990)

VIDEO : (1mn30)

- <https://vaccination-info-service.fr/Questions-frequentes/Questions-generales/Composition-des-vaccins/Les-adjuvants-vaccinaux-c-est-quoi>

Les adjuvants vaccinaux sont indispensables à l'efficacité de très nombreux vaccins. Ils sont utilisés pour **augmenter la réponse immunitaire** contre l'antigène microbien contenu dans le vaccin et servent, entre autres, à donner le signal de danger pour que le système immunitaire soit activé et que le **vaccin fonctionne**.

Ils peuvent aussi permettre de diminuer la quantité d'antigène par dose, de réduire le nombre de doses nécessaires pour assurer une bonne immunisation, de renforcer la réponse immunitaire chez des personnes avec un certain degré d'immunosuppression. C'est le cas, par exemple, du DTP. Les sels d'aluminium figurent **parmi les adjuvants les plus utilisés dans le monde** avec un recul d'utilisation de plus de **quatre-vingt-dix années** et des centaines de millions de doses injectées.

L'aluminium, ils permettent la stimulation du système immunitaire inné (cellules dendritiques présentatrices de l'antigène) qui a le rôle d'activer les cellules de l'immunité adaptative, les lymphocytes T et B. Sans « adjuvant », de nombreuses molécules étrangères au « soi » sont peu ou pas immunogènes. Les vaccins concernés sont surtout les vaccins inactivés protéiques ou polysaccharidiques, avec une faible charge antigénique, à la différence des vaccins à virus ou à germe entier.

L'aluminium n'est pas un composant minéral de l'organisme humain et sa présence est toujours d'origine exogène. L'exposition à l'aluminium provient essentiellement des aliments, de l'eau et de médicaments tels que certains protecteurs gastriques, des onguents, des adjuvants vaccinaux aluminiques et parfois d'une exposition accidentelle ou professionnelle. La neurotoxicité de l'aluminium n'existe que pour des intoxications massives aiguës ou des consommations chroniques à des dosages élevés. **Aucune preuve de toxicité neurologique imputable à l'aluminium issu de l'alimentation ou des adjuvants n'a pu être fournie, dans des conditions habituelles d'exposition.** L'aluminium présent dans les adjuvants vaccinaux répond à des normes physico-chimiques très précises. La pharmacopée européenne recommande une quantité maximale de 1,25 mg d'aluminium (Al^{3+}) par dose.

Concernant les vaccins obligatoires chez les enfants de moins de 2 ans, en France, la **quantité d'aluminium par dose** varie de **0,125 et 0,82 mg** par dose. Ces doses sont donc très inférieures à la limite maximale recommandée. La **dose cumulée d'aluminium est au maximum de 3,835 mg** pour l'ensemble des injections préconisées par le calendrier vaccinal (vaccin hexavalent, vaccin pneumococcique conjugué, vaccin méningococcique conjugué C) chez les enfants entre 0 et 24 mois, soit un total de huit injections de vaccins contenant un adjuvant aluminique.

D'autres adjuvants ont été développés depuis plusieurs années. Par exemple, des adjuvants à base de **phosphate de calcium** ont été utilisés dans les années soixante-dix mais ont été abandonnés par la

suite. Les données de la littérature n'avaient pas permis de conclure **ni à une meilleure tolérance ni à leur efficacité.**

Il existe également des adjuvants constitués de **squalènes, liposomes ou encore de molécules immunostimulantes**. Leur intérêt s'est accru récemment : ils sont recherchés pour permettre d'obtenir une immunisation élevée et durable vis-à-vis d'antigènes peu immunogènes (grippe H5N1) ou dont la durée de protection est incertaine (papillomavirus).

Comme dans tous les domaines de la recherche en santé, la recherche se poursuit actuellement pour élaborer de nouveaux adjuvants plus modernes.

En France, environ 13 millions de doses de vaccins sans adjuvant (principalement le vaccin antigrippal) - représentant une vingtaine de vaccins pour enfants et adultes - **et environ 12 millions de doses de vaccins avec adjuvant** (vaccins combinés) - représentant une trentaine de vaccins pour enfants et adultes - **sont vendus chaque année** (source ventes 2015).

G) Vaccin à base d'acide nucléique : ARN ou ADN

Vaccin à ARNm : l'entrée dans la cellule est améliorée par encapsulation dans des nanoparticules lipidiques. Fragiles, leur structure est sensible aux enzymes qui découpent l'ARN, conservation à -70°C pour éviter toute dégradation enzymatique

Vaccin ADN : nécessité d'administration par électroporation pour augmenter l'entrée dans la cellule et l'immunogénicité

Stable à température ambiante

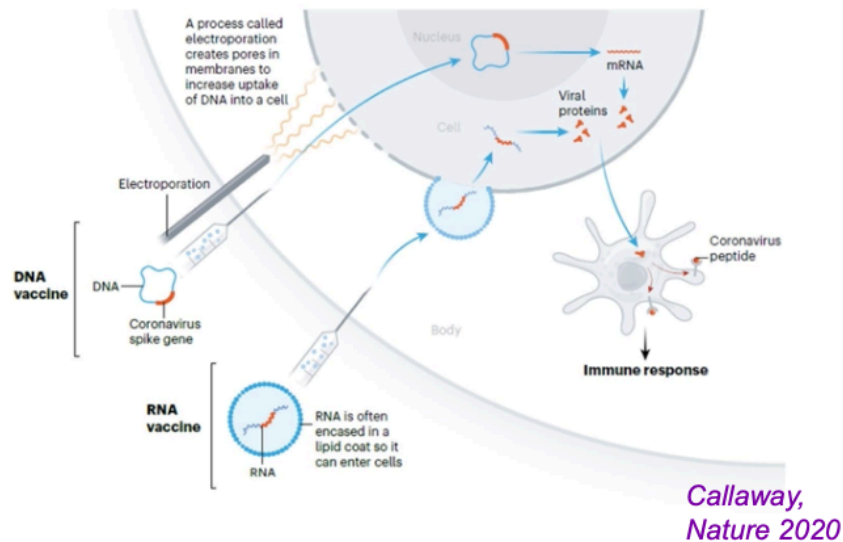
L'un des obstacles principaux consiste à amener les molécules d'ADN et d'ARN au bon endroit dans la cellule : dans le noyau pour l'ADN, dans le cytoplasme pour l'ARN. Il faut pour cela franchir les mb des cellules, dont le rôle est précisément de servir de barrière aux envahisseurs et éviter la dégradation par les enzymes cellulaires.

Pour faire pénétrer les molécules d'ADN dans les cellules, on peut utiliser des méthodes d'électroporation

Pour les vaccins à ARN, on peut fabriquer une enveloppe artificielle à base de lipides = nanocapsule: sorte de virus synthétiques

Deux techniques d'injection de l'ADN

- ⇒ Pour faire entrer l'ADN dans le noyau des cellules, Inovio utilise une méthode d'électroporation baptisée Celectra : au niveau du site d'injection, des aiguilles plantées dans le muscle ou le derme les soumettent à des impulsions électriques qui perturbent les membranes cellulaires et nucléaires et permettent à l'ADN d'y entrer.
- ⇒ De manière différente, les chercheurs de la Harvard Medical School ont simplement injecté de l'ADN dans les muscles des macaques, mais en grandes quantités. « *En injectant dans le muscle, l'aiguille transperce certaines cellules et y fait une sorte de micro-injection, précise Bruno Pitard. Mais il faut en injecter beaucoup pour que cela fonctionne. Ils ont mis 5 milligrammes d'ADN chez des macaques qui font quelques kilogrammes. C'est énorme ! C'est vraiment expérimental.* »



- **Vaccin à ARNm** : exemple du COVID 19

- Séquencer le génome du virus (ici janvier 2020)
- Déterminer contre quelle partie de ce virus il faut lutter
- Une fois isolée, on réalise une réplique de la partie de l'ARNm d'intérêt (a protéine S ou spike ici)
- Insertion de l'ARNm dans les nanoparticules lipidiques
- L'ARNm est traduit en protéines par nos cellules
- Ces protéines du virus sont ensuite reconnues par nos cellules immunitaires

Découverte des ARNm dans les années 60. Fonction de message à partir de code génétique de l'ADN, ce messenger a pour ordre de traduire l'information en protéine

Pour concevoir un vaccin à ARNm :

- 1) Il faut d'abord séquencer le génome du virus (ex : séquence permettant de fabriquer la protéine S, clé pour l'entrée du virus dans nos cellules, code transcrit)
- 2) Fabrication en tube à essai sans culture cellulaire
- 3) Chaîne du froid à respecter
- 4) L'organisme fabrique certaines protéines du micro-organisme mais pas le micro-organisme entier. Comme les ARNm sont fragiles, on les entoure avec de minuscules particules de graisses et on les modifie, cela les protège jusqu'à ce qu'ils arrivent aux cellules musculaires et en particulier leur ribosome
- 5) Production de la protéine qui est libérée dans le milieu extérieur

ARN modifié pour ne pas être trop réactogènes, ni pour être détruit trop rapidement

Comme ils sont fragiles, ils disparaissent très vite sans modifier l'ADN

Avantages : Rapide à fabriquer, Vaccin très efficace, Pas d'adjuvant

Inconvénients : Peu de données, Chaîne du froid

H) Vaccins à base de vecteur viraux

- Utilisation de virus ADN ou ARN non pathogènes pour l'homme
- Insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome vecteur
- Expression de l'Ag dans le cadre d'une infection virale hétérologue
- ⇒ Immunité humorale et cellulaire

Cette **technologie dite "à vecteur viral" est explorée** depuis une trentaine d'années dans 2 domaines : la vaccination anti-cancer et la vaccination anti-infectieuse.

On ne parle pas de virus mais de vecteur viral car le virus sert de boîte de transport au matériel génétique qui peut être de l'ADN ou de l'ARN

On distingue les vecteurs viraux réplikatifs et les vecteurs viraux non réplikatifs :

- En ce qui concerne les vaccins viraux non réplicatifs :

Les virus les plus utilisés sont les adénovirus humains et non humains. On choisit un adénovirus sans danger, peu fréquent, voire jamais rencontré chez l'homme. L'objectif est d'éviter que les personnes vaccinées aient déjà des Ac contre le vecteur viral ; cela diminuerait l'efficacité du vaccin. L'adénovirus est modifié pour l'empêcher de se reproduire et d'infecter d'autres cellules. Lors de l'injection vaccinale, l'adénovirus atteint une cellule musculaire. Il transporte alors le fragment d'ADN choisi jusqu'au noyau de cette cellule, qui sera alors transcrit en ARNm puis traduit en protéine.

- En ce qui concerne les vaccins vectorisés viraux réplicatifs :

Plusieurs virus peuvent être utilisés comme le virus de la stomatite vésiculeuse, le virus vaccinal de la fièvre jaune, de la rougeole. Les chercheurs remplacent une partie de la séquence génétique de ces virus par la séquence génétique d'une partie du microorganisme d'intérêt. Après qu'il a infecté une cellule hôte, la machinerie de la cellule va fabriquer la protéine du microorganisme contre lequel on veut se protéger. Le virus vaccinal étant plus compétent pour la réplication, celui-ci va donc à son tour infecter d'autres cellules. Cette technologie imite donc plus fidèlement une véritable infection virale.

Développement depuis les années 80

Le virus porteur = vecteur fait office de boîte de transport/véhicule du matériel génétique, intégration d'une partie de l'ADN du coronavirus dans le virus nu à qui on a enlevé la partie répliquative Adénovirus reconnu par la protéine CAR, endocytose. L'acide nucléique, l'ADN va dans le noyau de nos cellules, pas d'intégration. Transcription en ARNm puis traduction grâce aux ribosomes : protéine S. expression de cette protéine via le CMH

Adénovirus de chimpanzé, non reconnu par notre système immunitaire. L'ARN du coronavirus, qui contient des gènes de production de spicule est traduit en ADN

Cet ADN est ajouté à un virus inoffensif pour être injecté sous forme de vaccin

Après injection: le virus est absorbé par une cellule. Il transfère l'ADN au noyau de la cellule pour lui donner accès aux gènes de fabrication des spicules. L'ADN est transcrit en ARNm pour permettre à la cellule de produire par elle-même des protéines de spicules. La cellule présente alors des spicules à sa surface et en expulse également des fragments

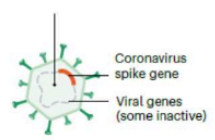
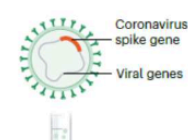
Les vaccins à vecteur viral utilisent une version d'un virus atténué pour donner des instructions, sous la forme d'un code génétique, aux cellules de notre corps.

On utilise, pour cette mission, des virus de la famille des *Adenoviridae* : ces virus très variés (il en existe plus de 80 types), sont très bien connus de la communauté scientifique, qui est parvenue à les modifier de façon à ce qu'ils ne puissent plus se répliquer, mais qu'ils puissent toujours infecter une cellule. C'est pour cette raison que l'on nomme également les vaccins à vecteur viral des "vaccins à adénovirus recombinant" ou simplement "vaccins recombinants".

Contrairement à un vaccin classique, qui contient une version atténuée ou tuée d'un virus, le "virus à vecteur viral" utilise donc un autre virus vivant, rendu inoffensif, auquel on a greffé le code de la protéine contre laquelle on veut induire une immunité. Le virus va entrer dans la cellule et y délivrer son ADN. Cette dernière va alors convertir l'ADN du virus en ARN, puis créer les protéines du virus... en l'occurrence, celles qui ont été préalablement greffées à son génome. L'adénovirus opère donc comme une sorte de cheval de Troie. Le système immunitaire va alors détecter ces protéines et produire les anticorps adaptés.

Dans le cadre du coronavirus il s'agit, une fois encore, de la fameuse protéine S, ou Spike.

Dans l'immédiat, trois types d'adénovirus sont utilisés pour les vaccins : un adénovirus de chimpanzé pour l'AstraZeneca-Oxford (dont le nom est désormais Vaxzevria), l'adéno 26 par le laboratoire américain Johnson & Johnson, ou encore l'adéno 5 pour le vaccin chinois développé par le laboratoire CanSino Biologics Inc.. Le vaccin Spoutnik V, du laboratoire de recherche russe Gamaleya, utilise quant à lui des souches d'adéno 5 et 26.



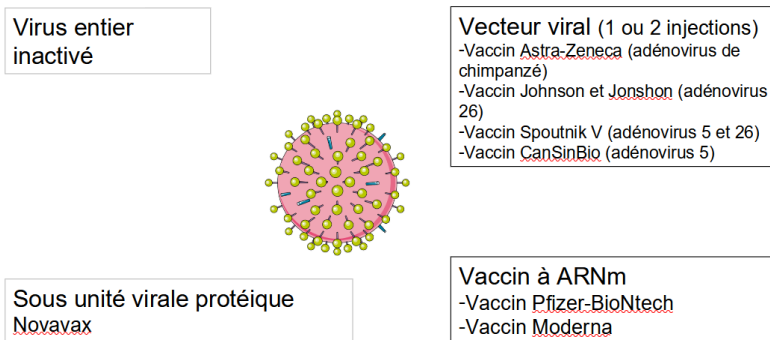
- **Vecteurs viraux réplicatifs :**

- Virus de la stomatite vésiculeuse => Vaccin Ebola MSD VSV Zaire GP
- Souches vaccinales chimères (virus vaccinal fièvre jaune) => Encéphalite japonaise
- Virus vaccinal rougeole => Chikungunya, Zika, SARS-Cov2

- **Vecteur viraux non réplicatifs :**

- Adénovirus humain ou non humain (chimpanzé) => AstraZeneca ChA dOx1 nCov-19

Illustration des différents types de vaccins par le COVID 19 :



Pour combattre le SARS cov2, différents types de vaccins ont été employés et illustrent ce que: nous avons abordé ensemble

Il existe:

- Des vaccins à ARNm ont mis sur le marché comme :
- Des vaccins à vecteurs viraux base d'adénovirus non humains comme ou d'adénovirus humain comme :
- Des vaccins à sous unité virale protéique et à virus entier inactivé sont en cours de développement

I) Vaccins obligatoires

En raison d'une couverture vaccinale insuffisante pour certaines vaccinations et de la réapparition de l'épidémie de rougeole.

En 2008 et 2014 : 23 000 cas, 3 à encéphalites et 10 décès.

3 vaccins obligatoires

- Diphtérie
- Tétanos
- Poliomyélite

8 vaccins supplémentaires depuis
01/01/2018 si < 2 ans

- Coqueluche
- Haemophilus influenza
- Hépatite B
- Méningocoque C
- Pneumocoque
- Rougeole
- Oreillons
- Rubéole

Les onze vaccins de l'enfant qui deviendront obligatoires le 1er janvier 2018 sont indispensables. Ils ne sont pas nouveaux. Dans le calendrier vaccinal en vigueur auparavant, trois étaient déjà obligatoires et huit fortement recommandés². 70 à 90 % des enfants étaient déjà vaccinés³, mais

c'est insuffisant. Une proportion, certes minoritaire, des enfants n'est pas protégée et met aussi en danger les autres, en particulier dans les collectivités.

La plupart de ces vaccins protègent également de façon indirecte les sujets fragiles, les malades, les sujets âgés et les nourrissons trop petits pour avoir déjà reçu leurs propres vaccins. C'est parce que la vaccination est insuffisante que la France fait aujourd'hui partie des 6 derniers pays d'Europe à voir encore la rougeole circuler sur son territoire.

L'obligation vaccinale peut paraître une mesure excessive ; la plupart des pays du monde n'ont pas besoin de cela pour bien vacciner. En France, l'extension des obligations a été la seule solution que nos tutelles pouvaient retenir en raison du contexte spécifique français⁴. La concertation citoyenne avait été unanime sur le caractère incontournable de la vaccination, et s'était prononcée dans ce sens. Il sera important que cette politique réussisse

III) Chimio prophylaxie

Chimio prophylaxie : administration d'une substance chimique pour empêcher l'apparition d'une maladie ou de ses manifestations.

Ex : chimio prophylaxie contre le paludisme

Antibio prophylaxie : administration d'un antibiotique dans le but de prévenir l'apparition d'une infection

Ex : Antibio prophylaxie en chirurgie => objectifs : s'opposer à la prolifération de ces bactéries pathogènes, isolées dans plus de 90% des plaies opératoires, afin de diminuer le risque d'infection du site opératoire => administration d'antibiotiques 30min avant le début de l'intervention

Ex : antibio prophylaxie pour la prévention de l'endocardite infectieuse avant les soins dentaires

Partie 2 : Généralités

I) Histoire

La découverte des antibiotiques, nous la devons à Flemming en 1928. Il a oublié dans son laboratoire la culture de Staphylococcus et des champignons (*Penicillium notatum*) ont contaminé ses boîtes de gélose. Il remarque une zone d'inhibition de la croissance des bactéries à l'endroit où le champignon pousse □ découverte de la Pénicilline.

La Pénicilline a été commercialisée en 1942 durant la Guerre. C'est l'une des plus belles inventions de la pharmacopée et peu de médicaments peuvent se vanter d'avoir sauvé autant de vies que les antibiotiques.

De nombreux antibiotiques sont produits par des bactéries ou des champignons.

Ex :

- Pénicilline G extraite de *Penicillium notatum*
- Tobramycine extraite de *Streptomyces griseus*

Antibiotique	Année de mise sur le marché	Année de détection des premières résistances acquises (espèces concernées)
Pénicilline	1943	1940 (<i>Staphylococcus aureus</i>)
Streptomycine	1947	1946 (<i>Shigella spp</i>)
Tétracycline	1952	1953 (<i>Shigella dysenteriae</i>)
Méticilline	1960	1961 (<i>Staph. aureus</i>)
Acide nalidixique	1964	1966 (<i>Escherichia coli, Shigella spp</i>)
Gentamicine	1967	1969 (<i>Staph. aureus</i>)
Vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
Céfotaxime	1981	1981 (<i>Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa</i>)* 1983 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)**
Linézolide	2000	1999 (<i>Enterococcus faecium</i>)
Daptomycine	2003	1991 (<i>Staph. aureus</i>)

* Hyperproduction de céphalosporinase AmpC
** Béta-lactamase à spectre étendu

D'autres antibiotiques auront une origine chimique, on les appelle les produits de synthèse. Leurs mécanismes d'action sont divers et reposent sur les structures bactériennes et les réactions métaboliques.

II) Définitions :

Antibiotique (du grec : anti= contre, bio= la vie) = molécules qui inhibent la croissance de micro-organismes bactériens

« Composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse, dont l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière **spécifique**, par l'inhibition de certains processus vitaux à l'égard de microorganismes » (Turpin et Velu 1957)

A différencier des **antiseptiques** qui ont une action physico-chimique **non spécifique** et qui sont trop toxiques pour une action par voie générale.

III) Résistance aux antibiotiques :

Les antibiotiques représentent un gain de survie considérable dès 1945 mais on voit rapidement l'apparition concomitante des premières résistances.

Il y a de moins en moins de nouveaux antibiotiques découverts et de plus en plus de bactéries deviennent résistantes : l'utilisation **rationnelles** des antibiotiques est donc essentielle.

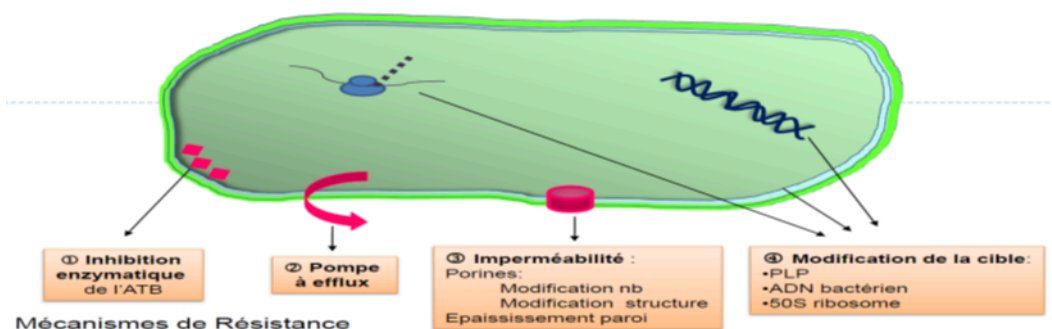
A) Action des antibiotiques :

Trois étapes nécessaires à l'action des antibiotiques :

- 1) Pénétration de l'ATB dans la paroi ou le cytoplasme
- 2) Cheminement vers la cible
- 3) Interaction avec la cible

Pour combattre ces 3 mécanismes, les bactéries développent des mécanismes de résistance :

- 1) Production d'enzymes inactivant l'ATB □ on détruit l'ATB
- 2) Mécanisme d'efflux : système de transport (pompe à efflux) pompe l'antibiotique de l'intérieur vers l'extérieur
- 3) Imperméabilité bactérienne : modification ou diminution des porines
- 4) Modification de la cible de l'antibiotique (ex : protéines de liaison, ADN bactérien, ribosome)



B) La résistance aux antibiotiques - définition :

Définition (OMS) : « Une souche résistante est une souche qui supporte une **concentration d'antibiotiques** notamment **plus élevée** que celle qui inhibe le développement de la majorité des souches de la même espèce, ou que la concentration qu'il est possible d'atteindre *in vivo*. »

2 types de Résistance :

- 1) **Résistance constitutive = naturelle (phénotype bactérien sauvage)**
 - Concerne toutes les souches d'une même espèce
 - Fait partie du patrimoine génétique de l'espèce
- 2) **Résistance acquise = apparition d'un mécanisme de résistance**
 - Phénomène modifiant le patrimoine génétique d'une souche
 - Modification transmise à la descendance

Le support de la résistance peut être **chromosomique** sur le chromosome bactérien ou **extra-chromosomique, c'est à dire plasmidique** (impacte fort sur la transmission car le plasmide est un élément génétique mobile se transmettant facilement d'une bactérie à une autre).

C) Antibiogramme :

Chaque bactérie présente un **profil de résistance naturel et acquis** aux antibiotiques. Il existe un **parallélisme** étroit entre le **comportement des bactéries *in vitro* et *in vivo***. Ce qui nous permet de mesurer la sensibilité *in vitro* aux antibiotiques par un antibiogramme afin d'avoir une réponse sur ce qui va se passer *in vivo*.

Intérêt de l'antibiogramme :

- Mesurer la **sensibilité d'une souche** bactérienne isolée chez un malade
 - Orientation de **décisions thérapeutiques** individuelles
- **Suivre l'évolution des résistances** bactériennes □ suivi **épidémiologique** antibiothérapie probabiliste (service, hôpital, pays...)

L'antibiogramme correspond à la mesure de l'activité d'un antibiotique sur une souche bactérienne. Pour mesurer cette activité on peut mesurer une :

- **Concentration Minimale Inhibitrice = CMI**

Plus faible concentration de substance antibiotique inhibant la croissance visible (survie de 0,01% max). Cela mesure l'activité bactériostatique d'un antibiotique (ralentissement ou arrêt de la croissance).

- **Concentration Minimale Bactéricide = CMB (alternative à la CMI)**

Plus faible concentration d'antibiotique provoquant la mort de 99,9% des bactéries. Cela mesure l'activité bactéricide d'un antibiotique (effet létal).

Ainsi nous pouvons définir les antibiotiques :
Bactériostatique : CMI < CMB
Bactéricide : CMI = CMB

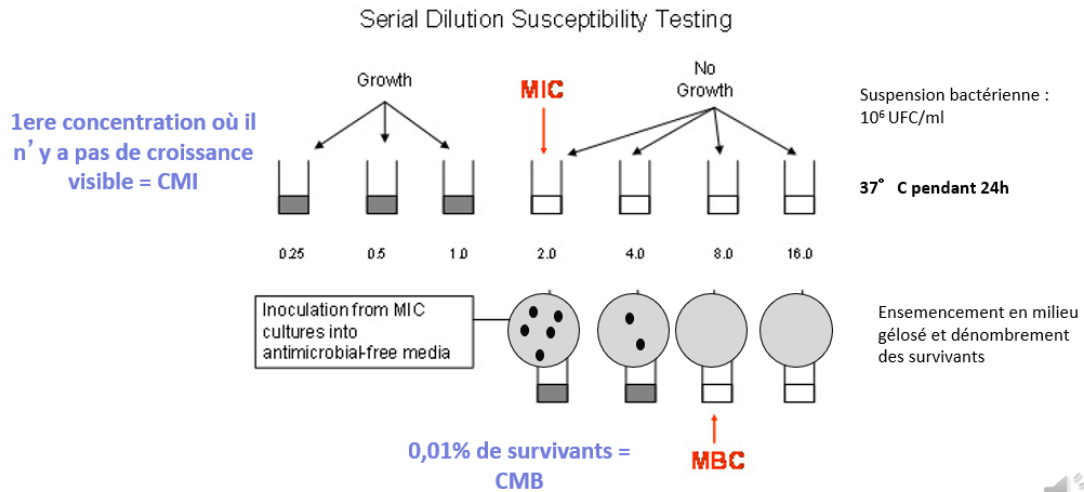
□ Comment mesurer des CMI et CMB ?

La méthode de référence est une **dilution** en milieu liquide. On prend des tubes ou cupules avec une concentration en ATB croissante, quand il y a peu d'ATB, la bactérie arrive à se développer.

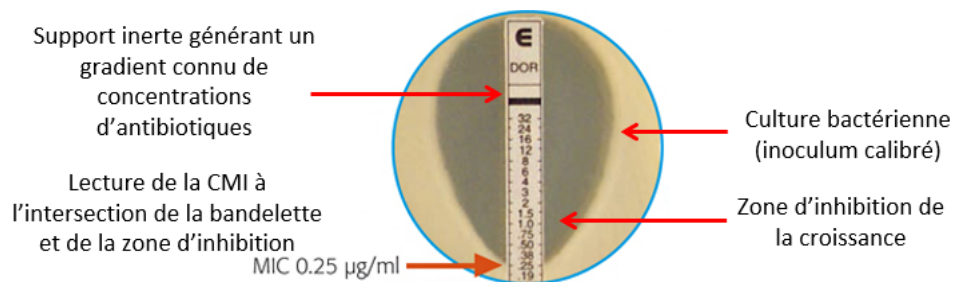
CMI = 1^{ère} concentration où il n'y a pas de croissance visible

CMB = ensemencement d'un milieu gélose avec une concentration croissante en ATB et on regarde les survivants.

En pratique, nous ne mesurons pas les CMB, on mesure les CMI en milieu liquide ou en milieu gélose (E-test).



E-test : technique en milieu gélosé. On ensemence une suspension bactérienne sur une gélose. On a une bandelette inerte qui contient une concentration croissante en ATB (ici doripenem). La culture bactérienne est un inoculum calibré. A proximité de la bandelette on a une zone d'inhibition (pas de croissance de la bactérie). On va lire la CMI à l'intersection de la bandelette et de la zone d'inhibition. Cette technique est fréquemment employée à l'hôpital.



En pratique la CMB est non évaluée. On utilise uniquement la CMI car on cherche une mesure précise : dilution en milieu liquide (automate) ou diffusion en milieu gélosé (E-test). Toutefois les CMI sont peu utilisées. On utilise plus fréquemment l'estimation de la CMI avec les antibiogrammes en milieu gélosé. Il permet l'étude de nombreux antibiotiques en même temps. Il est pratique et automatisé. Le diamètre d'inhibition correspond à l'absence de croissance bactérienne.

Plus le diamètre est grand plus la CMI est basse et moins il y aura besoin antibiotiques.

Concentrations/ diamètres critiques :

Publiés dans un communiqué annuel par la SFM / EUCAST (société française de microbiologie et européenne)

- ☐ Etablies sur la base de :
 - **Concentrations sériques** obtenues après administration d'une posologie « usuelle »
 - **Posologie maximale tolérée**

3 catégories cliniques pour l'interprétation des tests de sensibilité in vitro en fonction des diamètres et concentrations trouvés :

- **Sensible à posologies standard (S)**: Forte probabilité de succès thérapeutique à dose habituelle par voie systémique
- **Sensible à forte posologie (SFP)**: Forte probabilité de succès thérapeutique à dose élevée par voie systémique
- **Résistant (R)**: Forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée

Depuis 2 ans la lettre I pour intermédiaire a disparue, les antibiotiques seront classés **sensibles** ou **résistants**.

Pour chaque genre / espèce bactérienne, chaque antibiotique a ses concentrations critiques, correspondant à des diamètres critiques propres.

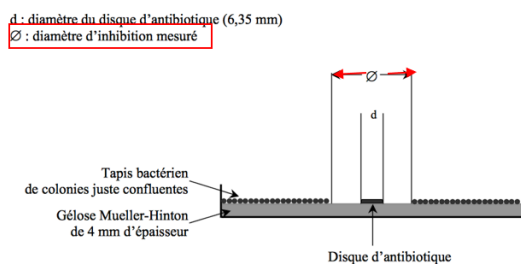


Figure 2 : schéma en coupe d'une gélose Mueller-Hinton utilisée pour un antibiogramme standard

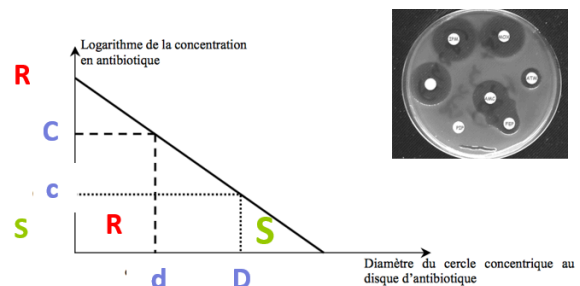
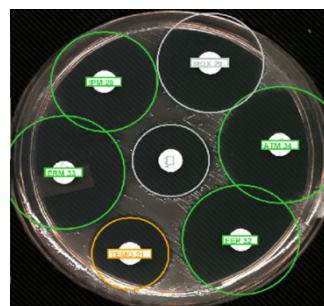
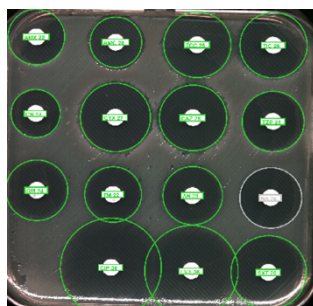


Figure 3 : droite de concordance entre logarithme de la concentration en antibiotique et diamètre de diffusion de l'antibiotique

Les concentrations critiques des antibiotiques, ou concentrations moyennes pondérées, sont établies sur la base des concentrations sériques obtenues après administration d'une posologie usuelle et de la posologie maximale tolérée. Dans le premier cas, il s'agira de la concentration critique inférieure, et dans le second de la concentration critique supérieure. Leur calcul met en œuvre une formule incluant le pic sérique, la concentration après une demi-vie, après 4h, et le taux de liaison aux protéines plasmatiques. Chaque antibiotique a ses concentrations critiques propres.



On a un antibiogramme d'entérobactérie, une boîte carrée et une boîte ronde sur lesquelles on a étalé une suspension bactérienne. On a disposé des disques d'antibiotique de concentration connue. On va mettre à incuber (bactéries croient durant 18-24h) et on va mesurer les diamètres d'inhibition

pour voir si la souche est sensible ou non. Ensuite on compare les résultats avec les valeurs de références. (ex : E. Colli sensible à l'amoxicilline pour un diamètre > X mm).

Antibiogramme

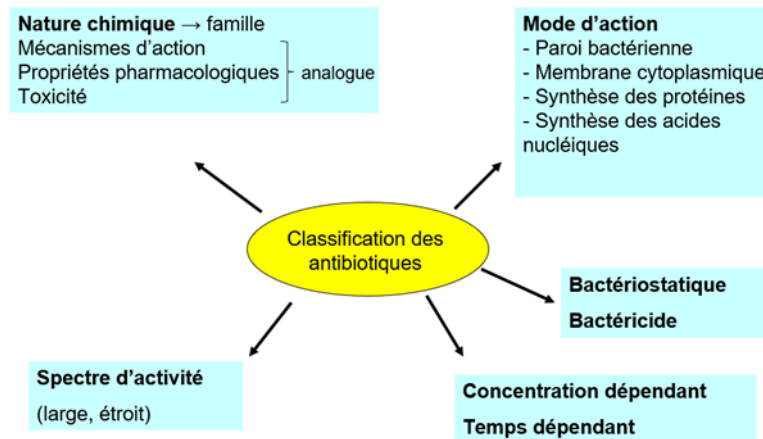
: Escherichia coli

	CMI (mg/l)
AMOXICILLINE	Sensible à posologie standard
AMOXICILLINE/A. CLAVULANIQUE	Sensible à posologie standard
AMOXICILLINE/A.CLAV (cystite)	Sensible à posologie standard
TICARCILLINE	Sensible à posologie standard
TICARCILLINE/A. CLAVULANIQUE	Sensible à posologie standard
PIPERACILLINE/TAZOBACTAM	Sensible à posologie standard
CEFALEXINE	Sensible à posologie standard
CEFOTAXIME	Sensible à posologie standard
CEFTRIAXONE	Sensible à posologie standard
CEFTAZIDIME	Sensible à posologie standard
AZTREONAM	Sensible à posologie standard
CEFEPIME	Sensible à posologie standard
IMIPENEME	Sensible à posologie standard
ERTAPENEME	Sensible à posologie standard
TEMOCILLINE	Sensible à forte posologie
GENTAMICINE	Sensible à posologie standard
TOBRAMYCINE	Sensible à posologie standard
AMIKACINE	Sensible à posologie standard
CIPROFLOXACINE	Sensible à posologie standard
LEVOFLOXACINE	Sensible à posologie standard
TRIMETHOPRIME/SULFAMETHOXAZOLE	Sensible à posologie standard

IV) Classification des antibiotiques :

Différentes façons de classer les antibiotiques :

- **Nature chimique** : famille des β -lactamine, quinolone (lien mécanisme d'action, propriétés pharmacologiques, toxicité)
- **Mode d'action** : paroi bactérienne, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- **Bactériostatique et bactéricide**
- **Concentration dépendant et temps dépendant**
- **Spectre d'activité** (large ou étroit)



A) ATB bactéricides et bactériostatiques :

ATB bactéricides : CMI=CMB	ATB bactériostatiques : CMI<<CMB
Béta-lactamines Fluoroquinolones Aminosides Nitroimidazolés Glycopeptides Polymyxines Synergistines Acide fucidique Isoniazide Pyrazinamide	Macrolides Sulfamides Tétracyclines Lincosamides Nitrofuranes Phénicolés Ethambutol Cyclosérine Linézolide

B) Concentration / temps dépendant :

Cinétique de la bactéricidie :

a) ATB concentration-dépendants :

Activité dépendante de la **concentration maximale** obtenue après administration et du rapport Cmax/CMI de la bactérie

Concerne en général les antibiotiques interférant avec les processus de **synthèse des acides nucléiques ou des protéines.**

Ex: aminosides

b) ATB temps-dépendants :

Activité dépendante du **temps passé à une concentration > à la CMI**

Concerne en général les antibiotiques interférant avec les processus de **synthèse du peptidoglycane.**

Ex: β-lactamines

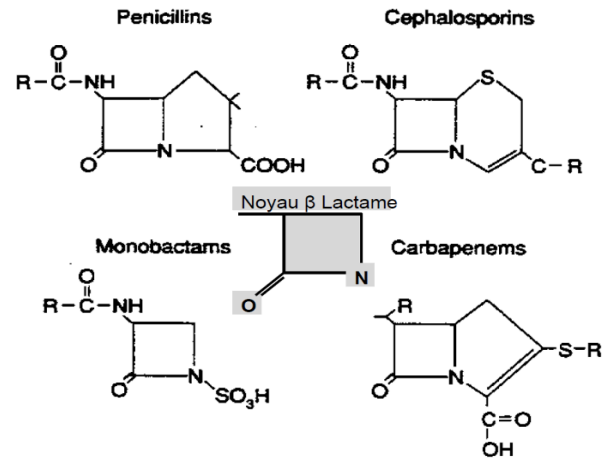
Partie 3 : Antibiotiques

I. ATB actifs sur la paroi bactérienne

A) Les β -lactamines

Ce sont des ATB très utilisés, posant des problèmes d'antibiorésistance. Ils sont actifs sur la paroi bactérienne. Il existe différentes familles de β -lactamines

- **Pénicillines** : Groupe G et V, Groupe M, Groupe A, Carboxypénicillines, Uréidopénicillines, Aminopénicillines
- **Céphalosporines** : 1^{ère} génération, 2^{ème} génération, 3^{ème} génération
- **Monobactame**
- **Carbapénèmes**



C'est une grande famille qui ont en commun le noyau β -lactame qui leur donne une grande partie de leur activité. La pénicilline a un noyau acide amino-6-pénicillanique avec un cycle thiazolidine et un autre cycle β -lactame aminé en 6.

a) Mécanismes d'action

Blocage de la synthèse du peptidoglycane, polymère majeur de la paroi des bactéries. Ils vont se fixer sur les PLP (Protéines de Liaisons aux Pénicillines). Il y a inhibition par mimétisme de structure de la synthèse du peptidoglycane par **inhibition compétitive**. La **bactéricidie est temps-dépendante**.

b) Spectres

- Pénicillines
 - Pénicillines G et V : Spectre étroit : cocci G⁺, cocci G⁻, bacilles G⁺
 - Pénicillines M : Activité sur les staphylocoques méthi-S (SAMS), sensible à la méthicilline
 - Pénicillines A : Spectre élargi à certains bacille G⁻, actif sur le pneumocoque
 - Carboxypénicilline et Uréidopénicilline : Spectre encore plus élargi sur d'autres bacilles G⁻ (enterobactéries, *P. aeruginosa*)

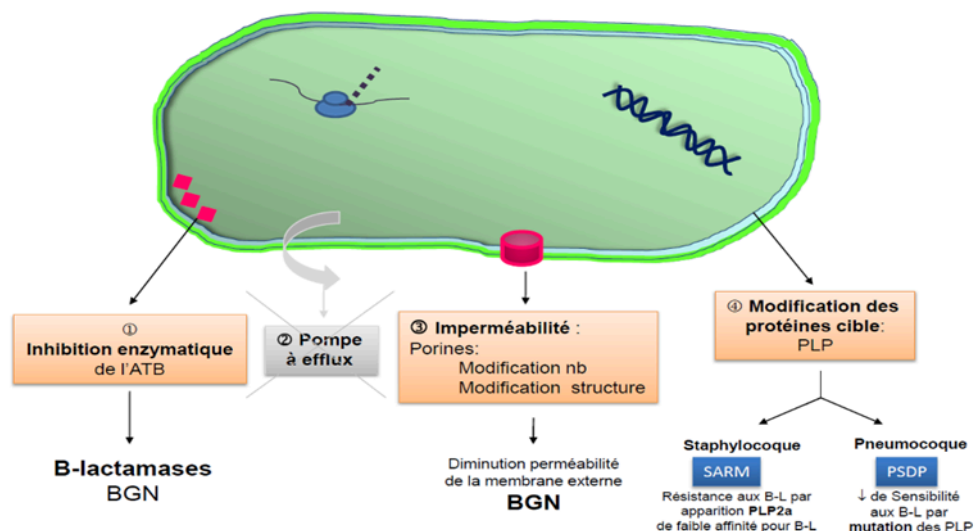
Plus on avance dans les générations, plus le spectre sera large
- Céphalosporines
 - 1^{ère} et 2^{ème} Génération (C1G, C2G) : Spectre limité au G⁺ et G⁻ communautaires, SASM
 - 3^{ème} génération (C3G) : Spectre **très large**, ils sont très utilisés en clinique.
 - Trou dans le spectre : *Listeria*, *Enterococcus*, *P. aeruginosa* (sauf céfépime et ceftazidime), *Campylobacter*.
 - Nouvelles céphalosporines :

- *Ceftaroline* agissant sur les SARM et les entérobactéries
- *Céfiderocol* est une céphalosporine sidérophore agissant sur les bactéries hautement résistantes (BHRe) et les bactéries multi-résistantes (BMR)
- **Carbapénèmes** : Spectre **très large** y compris sur les BMR. Ce sont les ATB de derniers recours. Elles ont été préservées pendant longtemps pour éviter le même effet des BLSE (cf. β -lactamases)
- **Monobactames** : Spectre limité aux G⁻ aérobies. Elles sont très peu utilisées.

c) Tolérance

Un des principaux freins à l'utilisation des β -lactamines est l'**allergie**, qui peut contre-indiquer l'ensemble des β -lactamines posant de gros soucis en clinique. Les β -lactamines peuvent être également responsables de **troubles neurologiques à type de convulsions**, de **perturbations des lignées sanguines**, d'**hépatites** et de **néphropathies tubulo-interstitielles**.

d) Résistance



Les β -lactamines sont des ATB très utilisés, on observe donc une augmentation exponentielle de leur résistance aux ATB, posant problème, en premier lieu sur les résistances et l'inhibition enzymatique de l'ATB. Cela est dues à des enzymes qui vont hydrolyser l'ATB, les **β -lactamases** (principal problème chez les bacilles à G⁻).

e) β -lactamases

Synthèse des β -lactamases : Ce sont des enzymes hydrolysant les β -lactamines. Il en existe trois types :

- **Pénicillinases** qui hydrolysent les pénicillines
- **Céphalosporinases** qui hydrolysent les céphalosporines
- **Carbapénémases** qui hydrolysent les carbapénèmes (alors que les carbapénèmes sont les ATB de dernier recours ! Il existe déjà des enzymes qui peuvent les détruire)

Support génétique :

- **Chromosomique** ; intégré dans le gène de la bactérie
- **Plasmidique** ; plasmide qui se diffuse facilement d'une bactérie à l'autre et qui pose des problèmes en termes d'antibiorésistance.

Les résistances aux β -lactamines par sécrétion de β -lactamases peuvent être **naturelles** (on a pu créer une classification des entérobactéries en fonction de leur profil de résistance naturelle aux β -lactamines) ou **acquises** (notamment via la diffusion plasmidique).

Pour lutter contre les β -lactamases, l'industrie pharmaceutique a mis au point les inhibiteurs de β -lactamases :

- **Acide clavulanique** + Amoxicilline (Augmentin)
- **Tazobactam** + Pipéracilline (Tazocilline)
- **Avibactam** + Ceftolozane
- **Relebactam** + Imipénème
- **Vaborbactam** + Méropénème

Les inhibiteurs de β -lactamases n'ont pas d'activité antibactérienne propre, leur utilisation permet d'élargir le spectre aux bactéries productrices de β -lactamases, notamment les bactéries anaérobies.

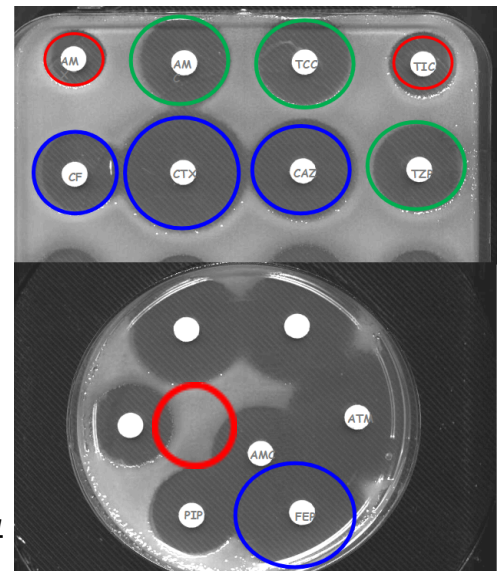
Pénicillinases

Substrat préférentiel : Pénicillines G et A (*amoxycilline*), carboxypénicillines et uréidopénicillines.

- Elles sont sensibles aux inhibiteurs de β -lactamases (acide clavulanique, tazobactam). Ils permettent de restaurer l'activité
- Différents niveaux d'expression : Hyper-produite (inhibiteurs de β -lactamases n'arrivent pas à restaurer l'activité)
- Différents types : Résistant aux inhibiteurs et BLSE (β -lactamases à spectre étendu)

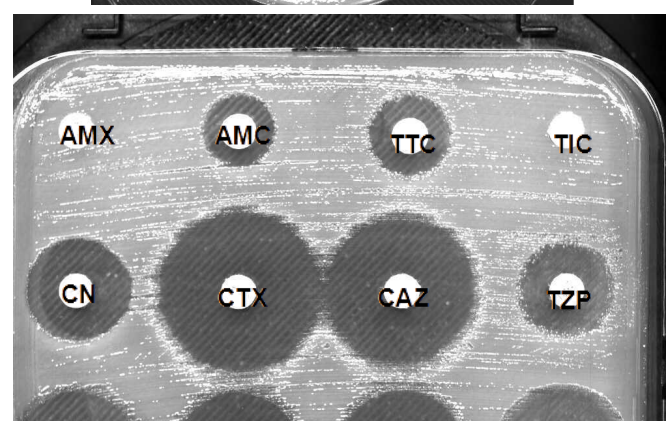
Antibiogramme de pénicillinase

- Résistance aux pénicillines
 - *Amoxicilline (AMX)*
 - *Ticarcilline (TIC)*
 - *Pipéracilline (PIP)*
- Sensible aux inhibiteurs
 - *Amoxicilline + acide clavulanique (AMC)*
 - *Ticarcilline + acide clavulanique (TCC)*
 - *Pipéracilline + Tazobactam (TZP)*
- Sensible aux céphalosporines
 - *C1G : Céfalexine (CF)*
 - *C3G : Céfotaxime (CTX) Ceftazidime (CAZ), Céfépime (FEP)*



Antibiogramme de pénicillinase hyper-produites ou pénicillinases résistantes aux inhibiteurs

- Résistance aux pénicillines
 - *Amoxicilline (AMX)*
 - *Ticarcilline (TIC)*
 - *Pipéracilline (pas sur cette boîte)*
- Résistance aux inhibiteurs

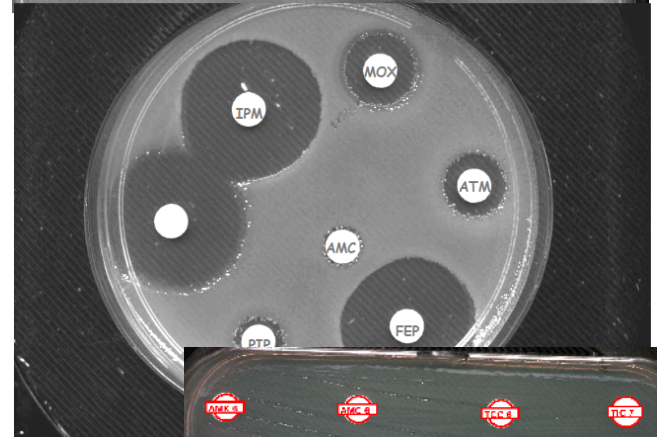
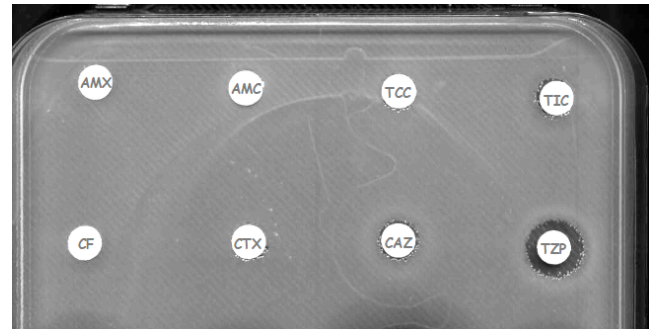


Antibiogramme de céphalosporine

- Résistance
 - Amoxicilline (AMX)
 - Augmentin (AMC)
 - C1G (CF)
- Sensibilité
 - Ticarcilline (TIC)
 - Pipéracilline (PIP)
 - C3G (CTX, CAZ)

Antibiogramme de céphalosporine déréprimés

- Résistance
 - Amoxicilline (AMX)
 - Augmentin (AMC)
 - C1G (CF)
 - Ticarcilline (TIC)
 - Claventin (TTC)
 - Pipéracilline (PIP)
 - Tazocilline (TZP)
 - C3G (CTX, CAZ)
- Sensibilité à la *céfépime (FEP)*
- Il n'y a pas de synergie entre l'AMC et la FEP
- Les carbapénèmes peuvent être touchés, mais pas systématiquement (celui sans lettres)

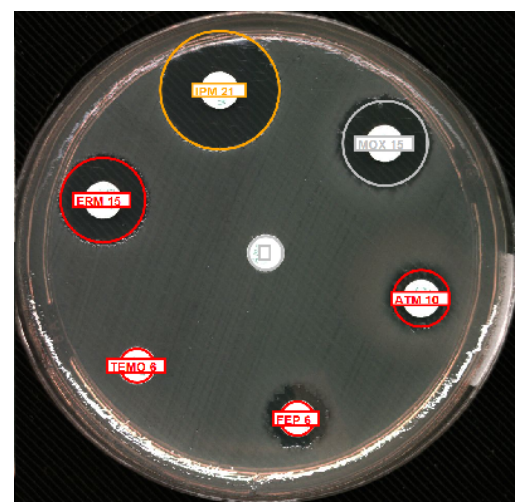
**Carbapénémases**

- Résistance aux carbapénèmes et aussi à d'autres β -lactamines. **Résistance acquise plasmidique.**
- BHRe = Bactérie Hautement Résistante émergente
- Enzymes de type VIM, NDM, KPC, IPM, **OXA 48.**
- Restent peu fréquentes en France mais en constante augmentation, à caractère épidémique (notamment OXA 48). Attention patients rapatriés de l'étranger, importance du dépistage.
- Problème d'impasse thérapeutique !

Antibiogramme de carbapénémase

Souche qui circule au CHU de Brest : *E. coli* sécréteur de carbapénémase de type OXA 48

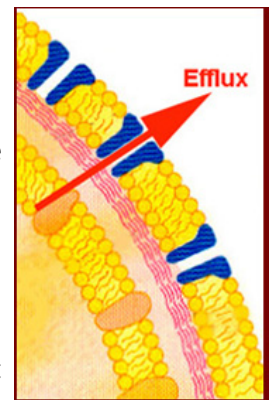
- Résistance
 - Amoxicilline
 - Augmentin
 - Ticarcilline
 - Claventin
 - Tazocilline
 - C3G
 - Amikacine
 - Bactrim (Triméthoprime)
 - Quinolone



- **Modification de la cible, les PLPs** : Diminution d'affinité des PLP usuelles par modification du type de PLP et augmentation de la synthèse.
 - Exemple : Méricillino résistance des *S. aureus* (**SARM**)
 - Hyperproduction de la PLP2a d'affinité moindre sur les β -lactamines.
 - Acquisée par transposons.
 - Résistance à toutes les β -lactamines ! BMR
 - Les *Staphylocoques* ont aussi des pénicillinases, va être résistant à l'amoxicilline, mais l'activité sera restauré si on l'on ajoute de l'acide clavulanique
 - Exemple : *Pneumocoques* de sensibilité diminuée aux pénicillines (**PSDP**)
 - Modification des PLPs par recombinaison génétique avec celles de streptocoques oraux naturellement résistants.
 - Sensibilité diminuée aux β -lactamines.

g) Autres mécanismes de résistance

- **Imperméabilité** : Décrit chez les bacilles à G^-
 - Diminution de l'entrée des antibiotiques par modification des porines ou diminution de synthèse. Les porines sont les protéines qui permettent le passage des ATB en temps normal.
 - Exemple : Résistance aux carbapénèmes de *P. aeruginosa* (déficit en porine D2).
- **Efflux** : Décrit chez *P. aeruginosa*
 - Rejet actif à l'extérieur de la bactérie de molécules antibiotiques (souvent croisé avec fluoroquinolones).

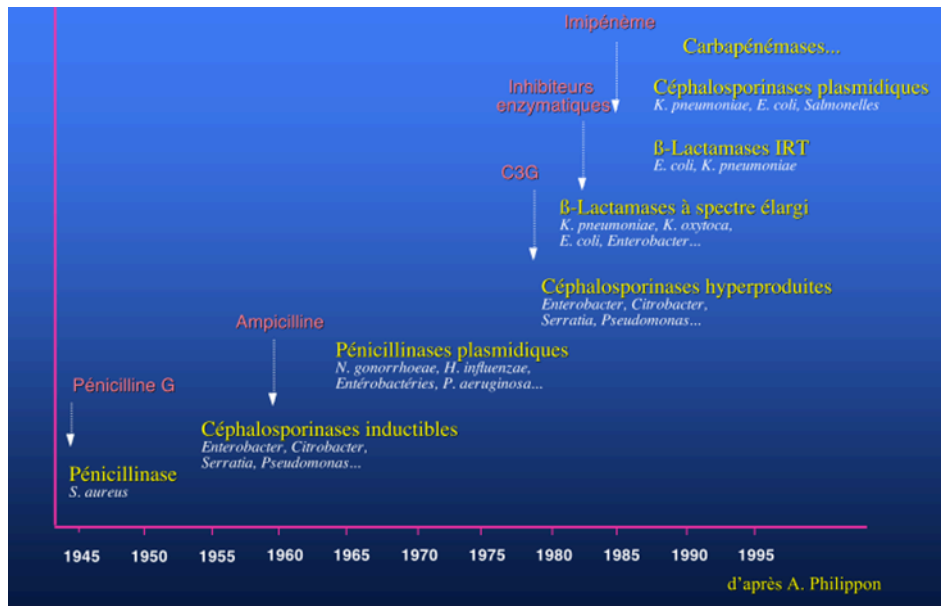


h) Épidémiologie

En règle générale concernant la résistance aux β -lactamines :

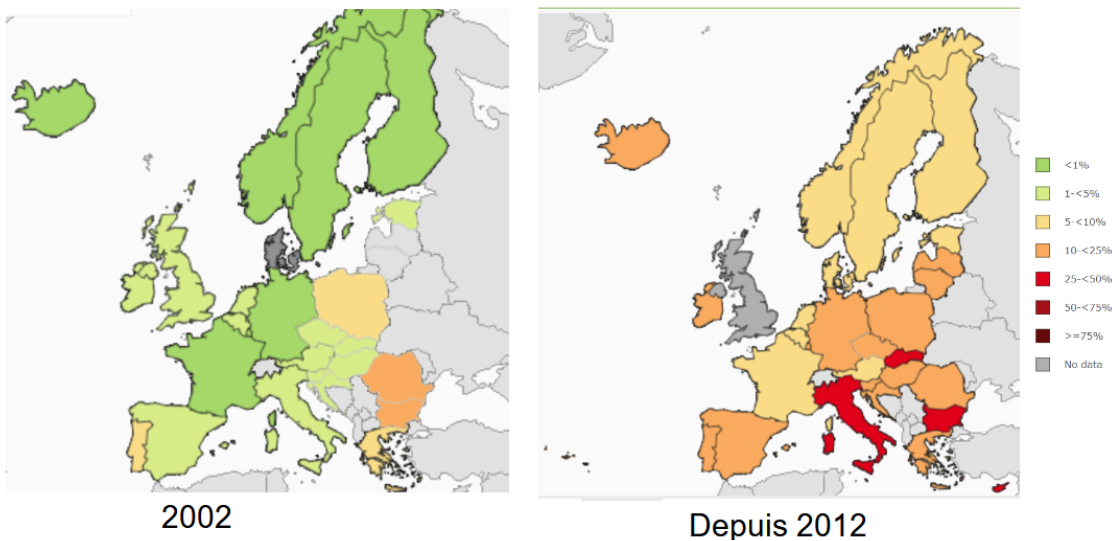
- G^- : Production de β -lactamases et imperméabilité
- G^+ : Production de β -lactamases (En France, les *Staphylocoques dorés* ont 90% de résistance à l'amoxicilline par pénicillinases) et modification des PLPs (SARM, moins de 15% en France).

Dès qu'on crée un ATB, très rapidement, on observe des résistances qui peuvent déjà exister avant la création de l'ATB. Quand Fleming a décrit la pénicilline, il a aussi décrit les pénicillinases (dès 1945 !). Dès qu'on a mis en place des ATB, des résistances par β -lactamases sont apparues. C'est toujours une escalade, et on n'est pas sûr de gagner.

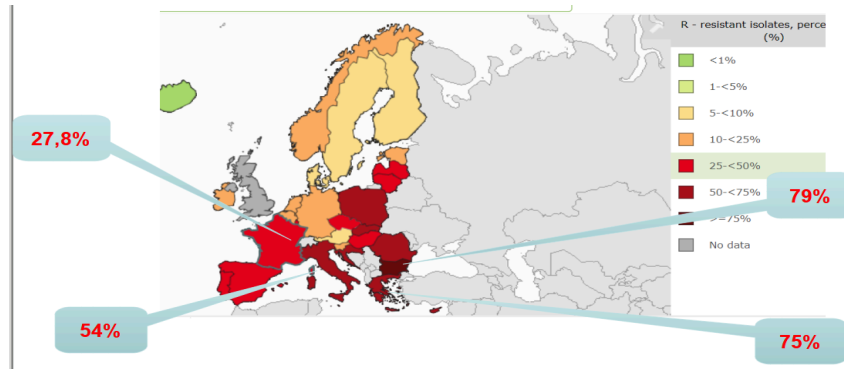


Tableaux de l'ECDC :

- *E. Coli* invasif et résistance aux C3G en Europe
 - En 2002, cette résistance aux C3G, n'existait quasiment pas
 - Depuis 2012, on a 10% de BLSE en France, mais en Italie on a 50% de BLSE. Non sans conséquences sur les traitements probabilistes.

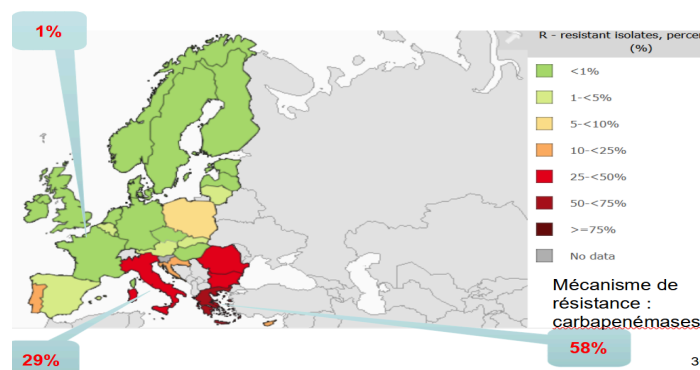


- *K. pneumoniae* résistantes aux C3G. C'est une entérobactérie du groupe 2. Les BLSE sont beaucoup plus fréquents.
 - On a 30% de résistance en France
 - Les chiffres explosent en Italie, Grèce et Bulgarie



- *K. pneumoniae* : résistance aux carbapénèmes. Carte de 2019.

- Les carbapénémases restent peu fréquent en France (- de 1%), mais c'est déjà de trop

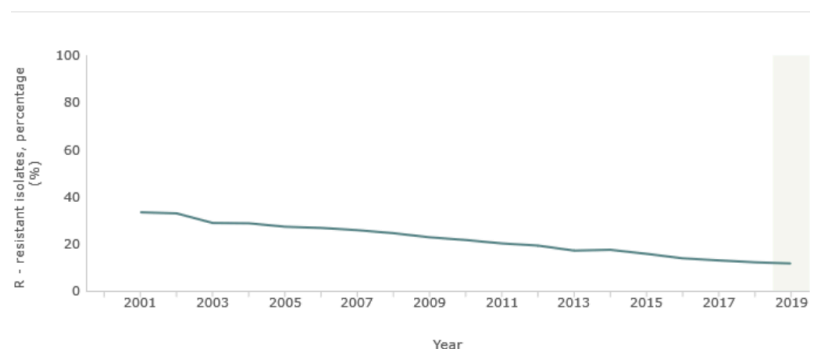
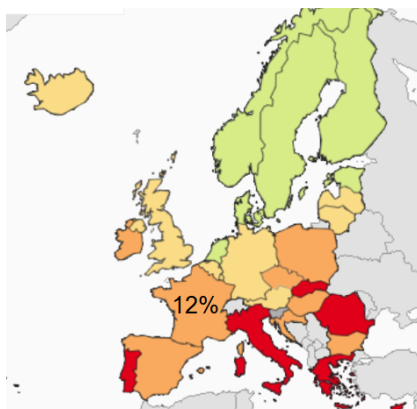


- D'en d'autres pays, c'est pire comme en Italie (29%) et en Grèce (58%)

- *S. Aureus* Résistant à la Méricilline (SARM). Carte de 2019.

- C'est moins un problème. La tendance est à la baisse grâce à une excellente gestion de l'hygiène des mains. On est à 12% de SARM en France.

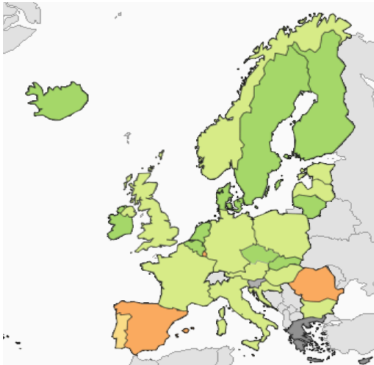
- En Europe, il y a toujours les mêmes mauvais élèves, le Portugal, l'Italie et la Grèce.



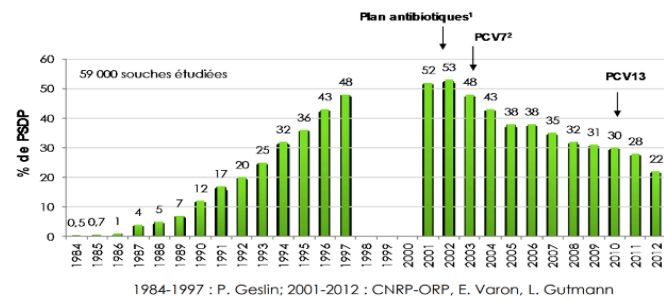
- *Pneumocoque* de sensibilité diminuée aux pénicillines (PSDP). Carte de 2019.

- Il n'y a pas beaucoup de cas en France. On est à 2% avec une cinétique qui à tendance à diminuer. Notamment grâce aux plans ATB qui visent à diminuer les antibiothérapies en communauté inutiles et de supprimer les ATB par des sprays dans

la gorge. Il y a aussi le vaccin *Pneumocoques* qui permet de constater une baisse des



PSDP en France depuis ces dernières politiques.



B) Autres molécules

a) Glycopeptides : Vancomycine, Teicoplanine

Mode d'action : blocage de la synthèse de peptidoglycane

Spectre : **bactéries à Gram positif** (staphylocoque méti-S et R, streptocoques, pneumocoque, Listeria...)

Toxicité : rénale et auditive

b) Fosfomycine

Mode d'action : inhibition de la synthèse des précurseurs du peptidoglycane

Sa particularité est qu'il doit être utilisé en association (sauf infection urinaire ++)

Spectre: staphylocoques et pneumocoque

Administration : par voie orale □ Entérobactéries (infections urinaires)

Effets indésirables: surcharge sodée, hypokaliémie

c) Polymyxines : colistine

Mode d'action : détersion de la membrane externe et de la membrane cytoplasmique.

Spectre : majorité des **bacilles à Gram –**

Toxicité : **rénale** (peu utilisés)

d) Lipopeptides cycliques : daptomycine

Mode d'action : liaison aux membranes bactériennes entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN

Spectre: **cocci Gram +** (staphylocoque y compris SARM, streptocoque, entérocoque)

II. Inhibiteurs de la synthèse des protéines

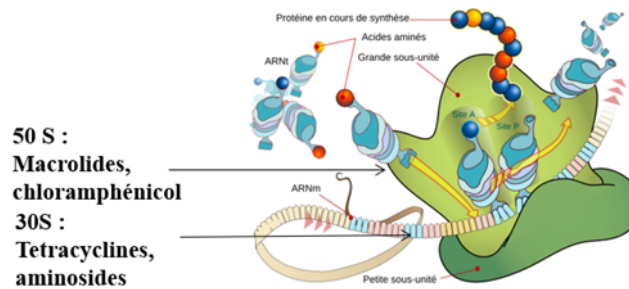
A) Généralités

Rappel : La synthèse des protéines consiste à faire une **transcription** et une **traduction** de gènes pour former des **protéines**.

- Transcription : ADN copié en ARN messager
- Traduction : l'ARNm entre en contact avec l'ARNt qui apporte les acides aminés nécessaires à la synthèse du polypeptide au niveau des **ribosomes**

Cette synthèse se passe au niveau des **ribosomes** procaryotes, lesquels sont constitués de 2 sous-unités : une lourde (50S) et une légère (30S)

Plusieurs antibiotiques vont agir en **interférant avec la synthèse des protéines au niveau des sous-unités ribosomales 30S** (tétracyclines, aminosides) **ou 50S** (macrolides, chloramphénicol).



B) Les aminosides

Mécanisme d'action : fixation sur la s/u 30s

Ils possèdent une **bactéricidie rapide et dose dépendante**. L'administration se fait donc en parentéral (IV/ IM) avec une dose unique journalière ≤ 5 jours (une dose unique limite la toxicité, plutôt que plusieurs petites doses répétées plusieurs fois par jour)

Spectre : **large** (bacille G-, staphylocoques...)

Les aminosides pénètrent dans la bactérie par **transport actif via la chaîne respiratoire**. Cela rend les anaérobies, streptocoques et entérocoques **naturellement résistants**. Cependant on observe une **synergie avec les β -lactamines**, ce qui fait qu'ils ont un spectre large.

Tolérance : **Toxicité rénale, cochléo-vestibulaire ++**

Mécanismes de résistance :

- Inactivation enzymatique +++
- Diminution de la perméabilité
- Efflux
- Altération de la cible ribosomale

C) Les macrolides

1 noyau central constitué de 14 à 16 chaînons + 1/plusieurs sucres :

- Macrolides à 14 atomes : Erythromycine, Clarithromycine...
- Macrolide à 15 atomes : Azithromycine
- Macrolides à 16 atomes : Spiramycine, Josamycine
- Apparentés :
 - Lincosamides : lincomycine, clindamycine
 - Streptogramines : pristinamycine

Mode d'action : fixation sur la s/u 50S, **bactériostatique**

Spectre : utilisé en communautaire

- cocci Gram+ (streptocoques, Staphylocoques)
- cocci Gram- (*Neisseria*, *Branhamella*, *Bordetella pertussis*)
- bactéries **intracellulaires** (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Treponema*...)
- Exclu la majorité des bacilles Gram –

Tolérance : bonne

- Réaction cutanée
- Troubles digestifs
- Hépatite cytolytique (rare)

Mécanismes de résistance :

- Modification de cible
- Efflux

D) Autres molécules :

a) Les tétracyclines :

Mode d'action : fixation sur la s/u **30s**

Spectre : bactéries intracellulaires+++ (Brucella, Pasteurella...)

b) Les phénicolés : Chloramphénicol

Mode d'action : fixation sur la s/u **50s**, bactériostatique

Spectre : Large

EI hémato (anémie aplasique irréversible) : peu utilisés

c) Le Linézolide (oxazolidinone):

Mode d'action : fixation sur la s/u **50s**, bactériostatique

Spectre : bactéries **aérobies à Gram +** (*S. aureus* y compris SARM et *S. aureus* résistants aux glycopeptides, *Enterococcus* y compris résistants aux glycopeptides)

EI hémato : bien utilisés car bonne tolérance sur administration de courte durée.

d) L'acide fusidique

Spectre : bactéries aérobie à G+ (***S. aureus*+++**)

Mode d'administration : utilisation topique (crèmes cutanées)

III. Inhibiteurs de la synthèse d'acides nucléiques

A) Quinolones

Mécanisme d'action : Inhibition de la synthèse de l'ADN par **blocage de 2 enzymes** impliquées dans le surenroulement de l'hélice d'ADN : **ADN gyrase** et **ADN topoisomérase IV**

Spectre d'action : 3 générations (avec le spectre qui augmente au fur et à mesure)

- 1^e génération □ **entérobactéries** (infections urinaires)
- 2^{ème} génération : **Fluoroquinolones** □ Entérobactéries, Staphylocoques, bactéries intracellulaires, *P. aeruginosa* (ciprofloxacine)
- 3^{ème} génération : **Fluoroquinolones anti-pneumococciques** □ idem + pneumocoque

Très utilisés car ils sont **bactéricides** et ils ont une **très bonne biodisponibilité par VO**.

Tolérance : moins bonne car on retrouve des effets indésirables de **tendinopathie** (rupture tendon d'Achille) ainsi que des **effets cardio-vasculaires** comme un allongement du QT, ou les torsades de pointe ++

¶E. Col résistance au Fluoroquinolones en 2019 :

La résistance bactérienne aux ATB est due notamment à une **modification des cibles**, une **diminution de la perméabilité** et à **l'efflux**.

Si on prend l'exemple de la résistance d'E. coli aux fluoroquinolones qui sont utilisés pour le traitement de la **pyélonéphrite aigüe simple**, on observe qu'en 2019 en France on atteint une

résistance de 16%. Cette résistance s'étend au reste de l'Europe avec des pourcentages qui s'approchent des 50% de résistance dans certains pays (Italie, Espagne...), ce qui est très inquiétant.

B) Autres molécules

a) Nitroimidazolés : métronidazole ++

Mécanisme d'action : coupure des brins d'ADN

Spectre : anaérobies ++

b) Rifampicine

Mécanisme d'action : blocage de la transcription par inhibition de l'ARN polymérase

Administration : **Jamais en monothérapie ++** car ça entraîne une sélection rapide de résistance.

Spectre: cocciG+, Mycobactéries, bactéries intracellulaires

c) Sulfamides

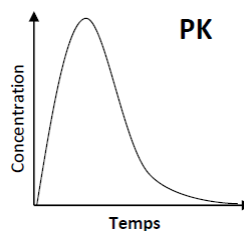
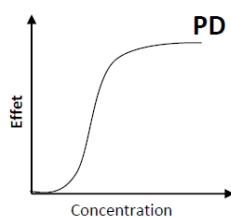
Mode d'action : Inhibition de la synthèse des bases puriques et donc de l'ADN

Spectre : Gram + et Gram –

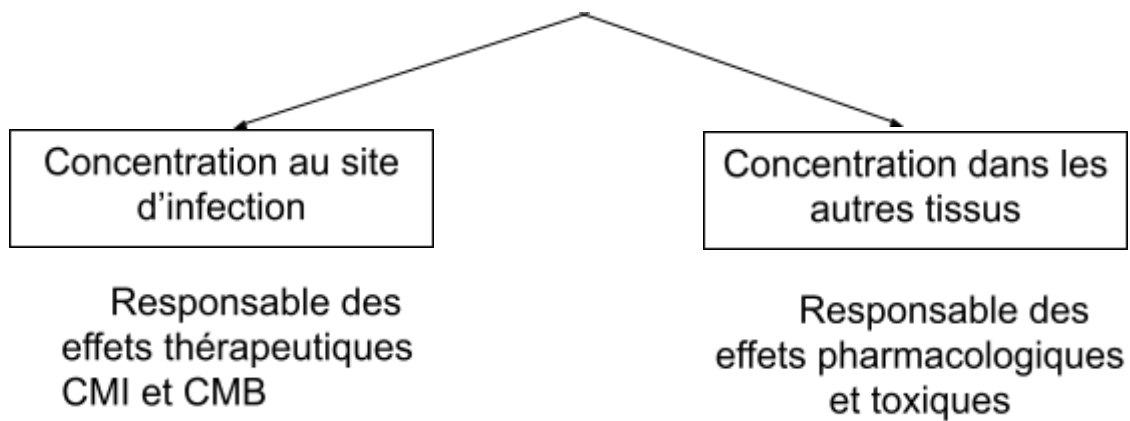
Partie 4 : Pharmacocinétique et Pharmacodynamie

La **pharmacocinétique** (PK) = ce que l'organisme fait au médicament.

La **pharmacodynamie** (PD) = ce que le médicament fait à l'organisme.



Concentration sérique
dans le temps

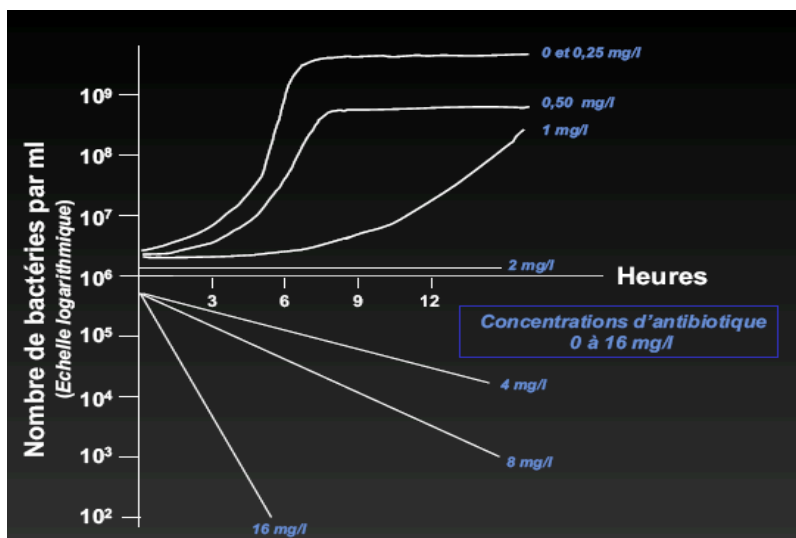


Posologie : modalités d'administration d'un médicament.

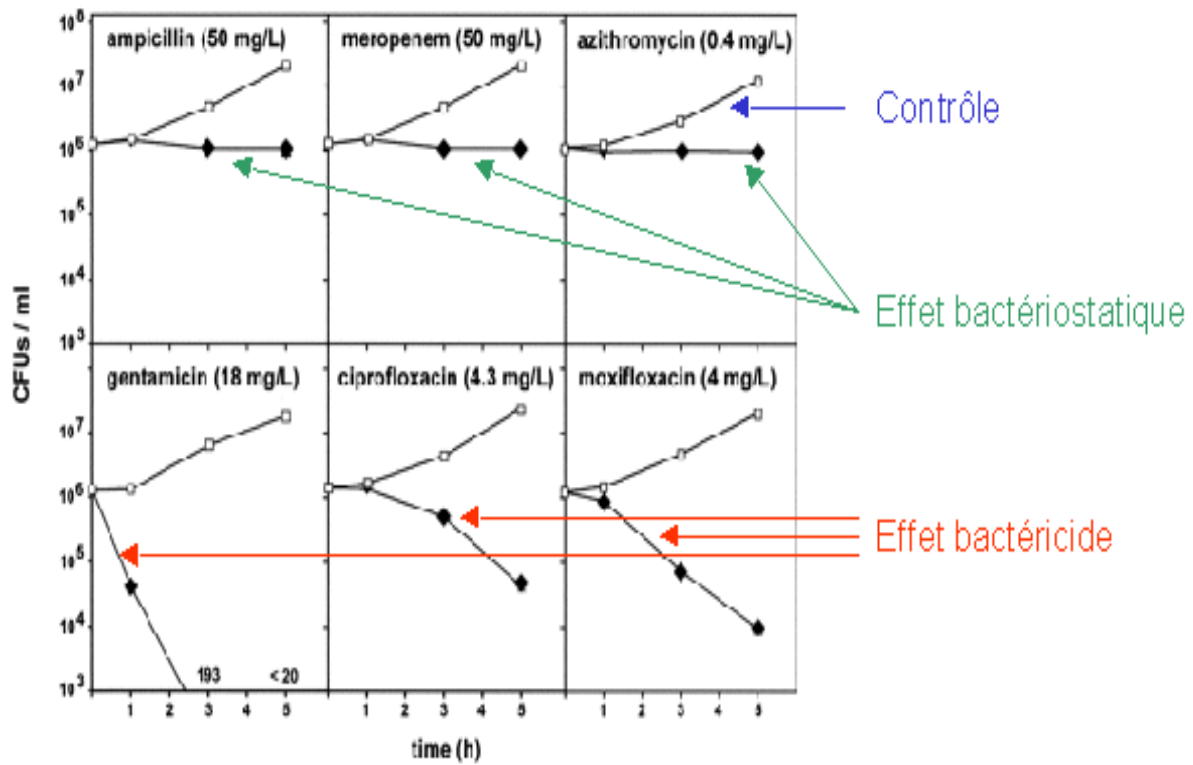
Biodisponibilité : quantité de médicament qui atteint la circulation sanguine après administration.

Métabolisme : transformation d'un médicament par l'organisme (enzyme) en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs.

A) Pharmacodynamie

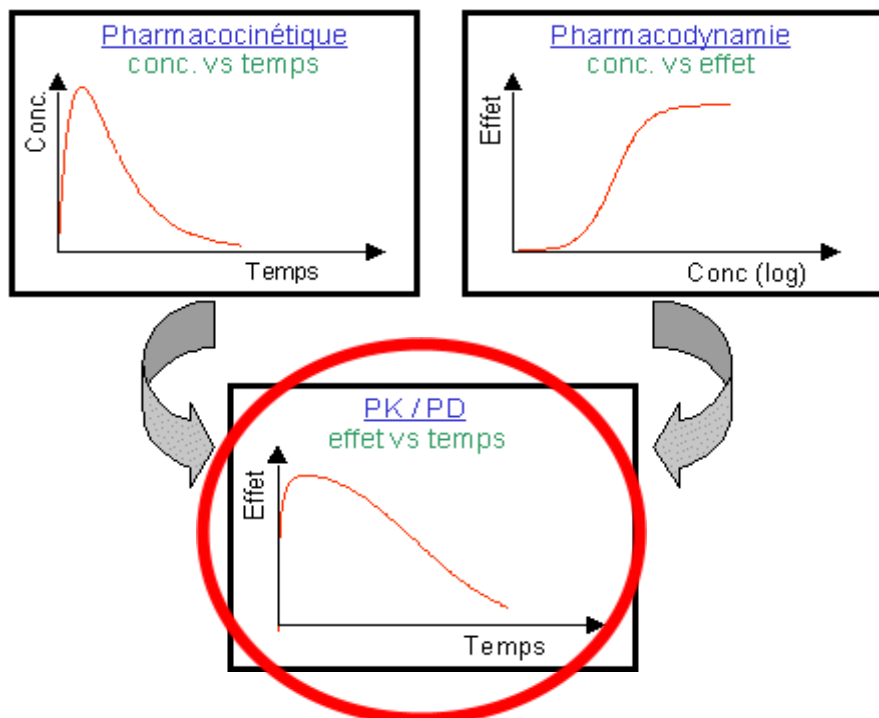


Effet bactériostatique/bactéricide



ATB bactériostatique arrête la croissance des bactéries □ CMB/CMI = 4-16

ATB bactéricide tue les bactéries. Préférence lors d'infection grave : endocardite, neutropénie, choc septique, méningite, et immunodépression. □ CMB/CMI = 1-2



B) Pharmacocinétique

a) Absorption

□ Processus conduisant au passage de ATB du site d'introduction dans l'organisme à la circulation générale.

La biodisponibilité des antibiotiques administrés par voie orale est très variable selon les produits et influence le choix de la posologie. Antibiotiques ayant une biodisponibilité excellente (atteignant des taux sériques et tissulaires aussi élevés par voie orale que par voie parentérale) : Fluoroquinolones, rifampicine, linézolide.

b) Diffusion

□ Volume de distribution :

- Modérée pour les aminosides, les β -lactamines
- Bonne pour les macrolides, les fluoroquinolones

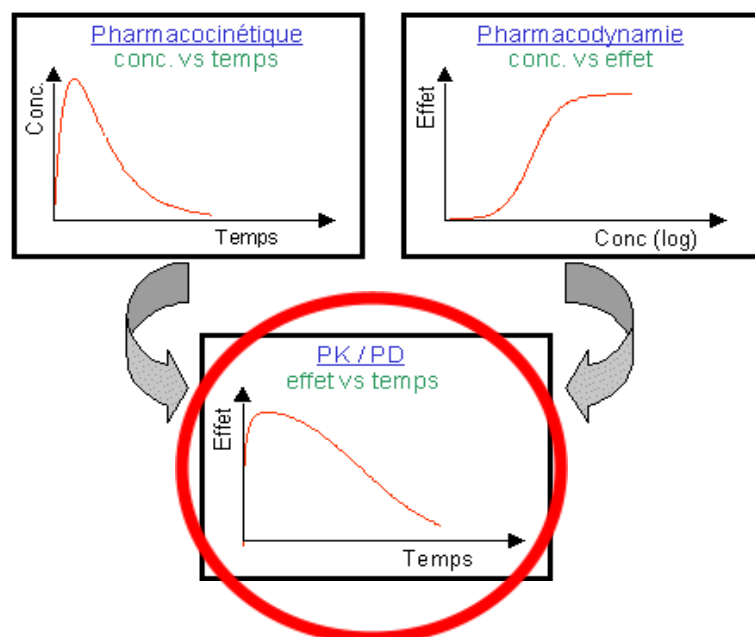
Peut intéresser préférentiellement certains organes : Les sites les plus difficiles d'accès pour les antibiotiques sont le LCR, le cerveau, l'os, la prostate, l'œil et les végétations de l'endocardite infectieuse

c) Elimination : Hépatique, Urinaire.

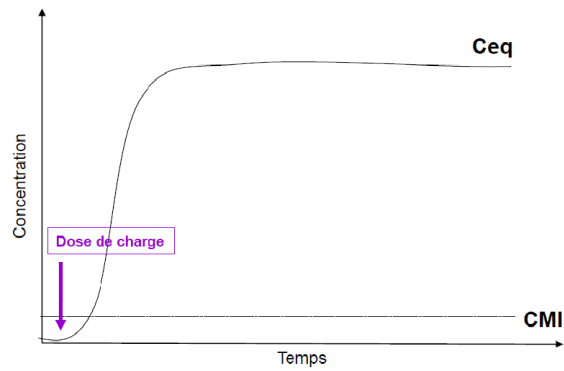
Demi-Vie d'élimination ($t_{1/2}$) = temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit divisée par deux. Elle est constante. Elle est essentielle pour déterminer l'intervalle entre les doses.

En cas **d'insuffisance hépatocellulaire**, les ATB à métabolisme hépatique prédominant doivent être évités car l'adaptation posologique ne peut être qu'empirique.

En cas **d'insuffisance rénale**, on peut utiliser soit des ATB à métabolisme hépatique, soit des ATB à élimination rénale, avec adaptation des modalités d'administration en fonction de la clairance de la créatinine.



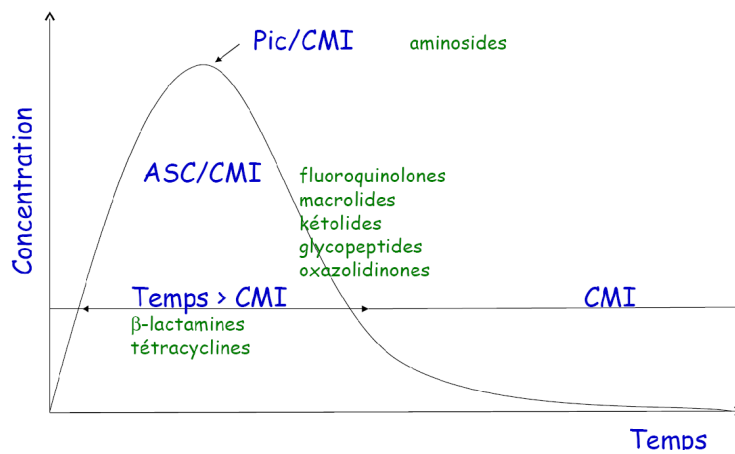
ATB Temps-Dépendant



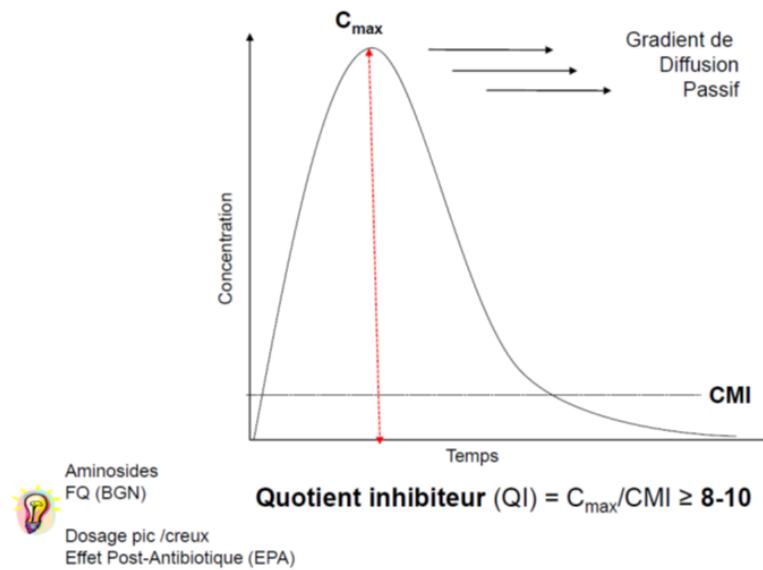
**Index thérapeutique (IT) = $C_{eq}/CMI \geq 8-10$
 $\geq 40 \rightarrow 100\%$ du temps**

- B-Lactamines
- Glycopeptides
- Dose de charge
- Dosage en Ceq

Paramètres PK/PD prédictifs de l'activité des AB in vivo



ATB Concentration-Dépendant



Partie 5 : Exemples

Donnez les bases du traitement préventif et curatif :

- De la méningite à méningocoque
- De l'infection par le VIH
- Du paludisme

A) Méningite à méningocoque

a) Traitement préventif

Il s'agit de réaliser des **vaccinations**, mais également d'éviter la transmission avec la mise en place de **précautions complémentaires** des précautions standards, telle que la prévention de **type « gouttelette »** (pour toute infection contagieuse transmissible par des « gouttelettes », grippe, coqueluche méningite à méningocoque Ces mesures sont une chambre à part et le port du masque pour le soignant et le patient)

b) Traitement curatif

En cas de suspicion d'une méningite à méningocoque, avant même d'avoir les résultats des analyses, la personne doit être mise sous antibiotique. Le patient se verra injectée par **voie intraveineuse** des **Bêtalactamines** (type *ceftriaxone*) à **dose élevée**.

B) Infection par le VIH

a) Traitement préventif

- Eviter la transmission mère-enfant

Cela se fait par dépistage de la femme enceinte lors de sa grossesse, et appliquer un traitement si elle se trouve infectée.

- Eviter la transmission **sexuelle**

Protection lors des rapports sexuelles (on n'oublie pas on sort toujours couvert !)

Traitement des IST

Traitement antirétroviral des sujets infectés

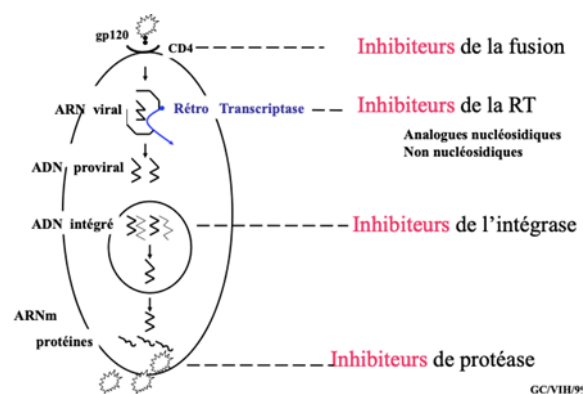
- Eviter la transmission **sanguine**

Toujours utiliser du matériel stérile (seringue, aiguille...) et porter des gants (précautions standards)
Effectuer des recherches du génome sur les dons de sang (il y a un risque de 1/3,5 millions de dons de sang)

Prise en charge des **Accidents d'Expositions au Sang (AES)** (*tout un protocole à suivre afin de limiter les risques*)

b) Traitement curatif

Le traitement de l'infection par le VIH repose sur une association de plusieurs **médicaments antirétroviraux**, en général trois, d'où son nom de **trithérapie**. Sur le schéma ci-dessous, 3 inhibiteurs sont utilisés pour bloquer à 3 échelles différentes la multiplication (les 3 cadres roses). Cela ne permet d'empêcher la multiplication du virus dans l'organisme mais en aucun cas ne permet l'élimination de ce dernier donc la guérison.



C) Infection par le *Plasmodium falciparum* (paludisme/malaria)

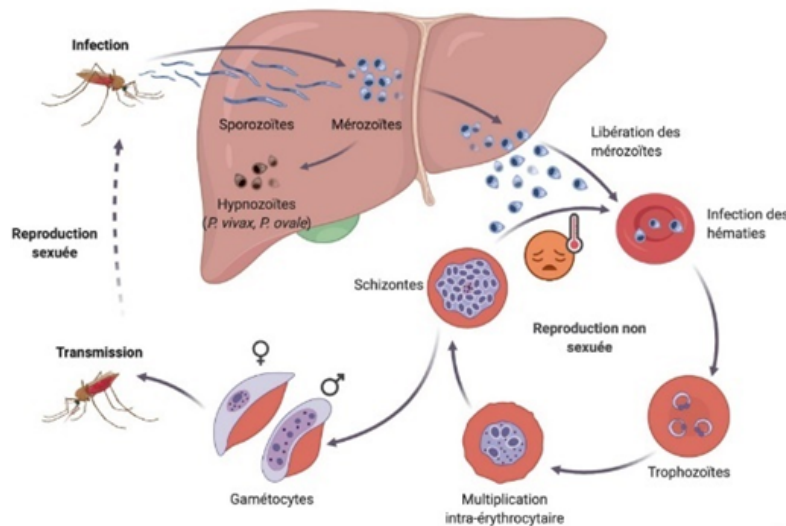
a) Traitement préventif

Utilisation de **moustiquaire** et de **répulsifs** à moustique, en fonction de l'épidémiologie du pays où vous vous situez (*surtout en Afrique, forêts d'Asie et Amérique du Sud*).

On réalise également une **chimio prophylaxie**. Ceci consiste à administrer en prévention un médicament anti-infectieux, -viral, -biotique ou -parasitaire (ici antiparasitaire) (*le médicament le plus courant est la chloroquine, cependant certaines régions présentent une résistance à cette dernière, obligeant d'associer d'autres médicaments à la chloroquine ou de changer de médicament*)

b) Traitement curatif

L'**antipaludéen**, est un médicament dans la prévention à court terme, et un traitement du paludisme.



- ⇒ On vous a mis un joli schéma non exhaustif (non présent sur le diapo et le cours, juste pour mieux comprendre le cycle d'infection)

Partie 6 : Bases thérapeutiques

I) Antiviraux

Les antiviraux sont virostatiques = actif sur la réplication virale et n'ont pas d'effet virucide (ils n'éliminent pas les virus ne se répliquant pas ou latents).

Ainsi la réplication peut reprendre lorsque l'antiviral est arrêté.

La résistance virale est favorisée par :

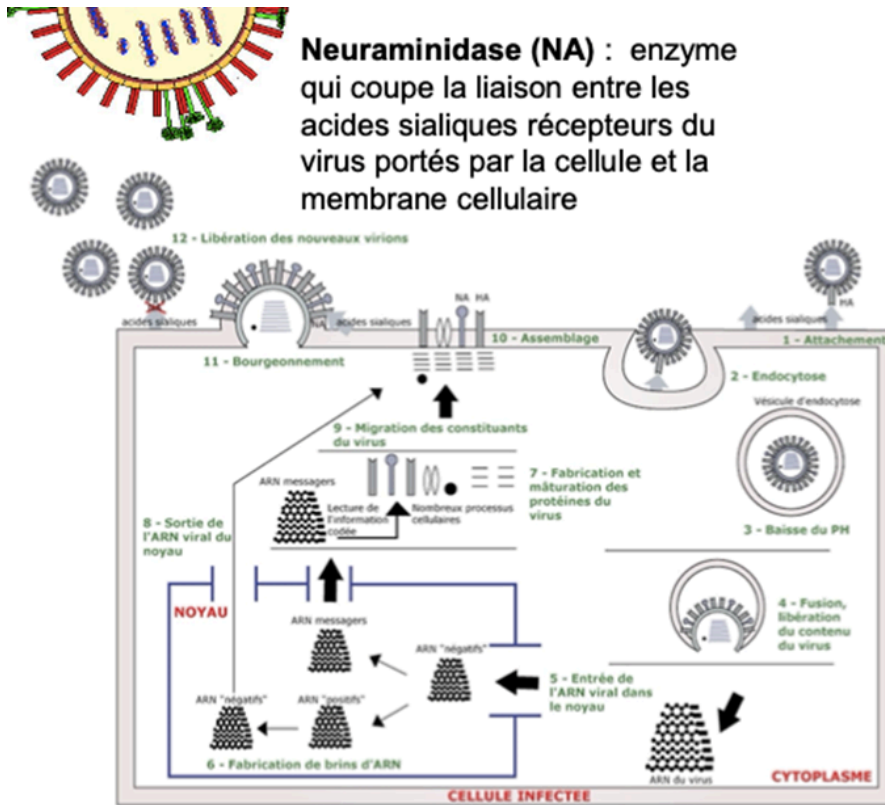
- Une forte réplication virale
- Lors des infections virales chroniques comme celles des immunodéprimés
- En cas de sites difficilement accessibles aux antiviraux, tels que les sanctuaires du VIH
- En cas de concentrations insuffisantes d'antiviral (défaut d'observance, posologies incorrectes)

A) Herpes virus

- Valaciclovir (Zelitrex) (prodrug de l'aciclovir) (forme orale)
- Avivlovir (Zorivax) (forme orale et IV)

Spectre : Herpes simples virus 1 et 2 + virus de la varicelle et du zona

B) Virus de la grippe

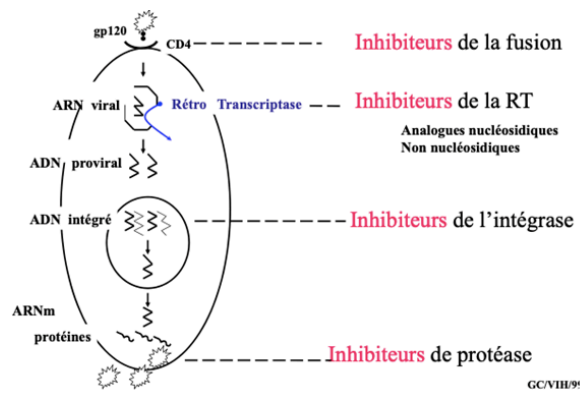
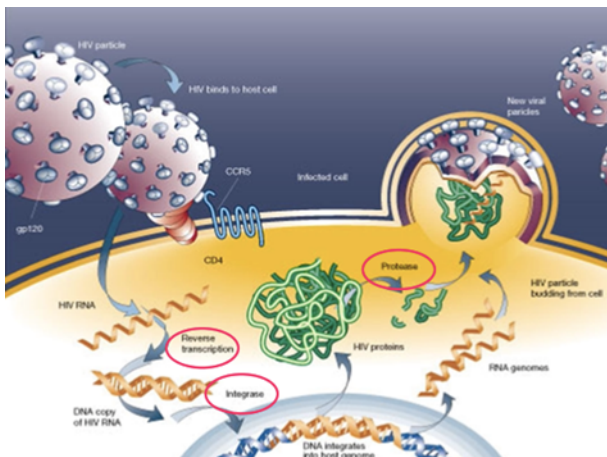


Neuraminidase (NA) : enzyme qui coupe la liaison entre les acides sialiques récepteurs du virus portés par la cellule et la membrane cellulaire

L'Hémagglutinine (HA) lui permet de se fixer sur ses cellules cibles en se liant à des récepteurs spécifiques.

Les inhibiteurs de la neuramidase : Oseltavimir (Tamiflu) et Zanamivir (Relanza)

C) VIH



II) Antiparasitaires

Antiparasitaires : substances d'origine naturelle ou de synthèse capables de détruire différents organismes ayant un développement parasite
 Regroupe des médicaments et des pesticides : insecticides, antihelminthiques, antifongiques, protozoocides

Critères d'efficacité :

- 1) Agir sur le parasite
- 2) Atteindre des localisations parfois profondes
- 3) Être actif sûr différents stades

Choix liés aux parasites :

- Anatomie, physiologie
- Diversité de localisation

Ex des gales : invasion de l'épiderme

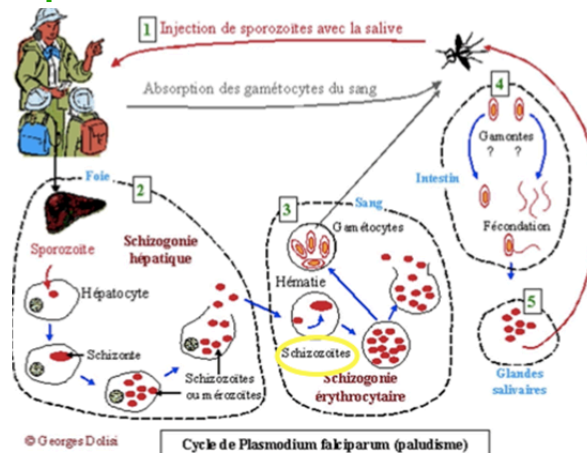
Ex des nématodes : digestifs, respiratoires, sanguins...

- Diversité des stades d'évolution : Œufs, larves, adultes

Contamination de l'hôte et de l'environnement

- Difficulté des études in vitro

A) Principaux antipaludéens



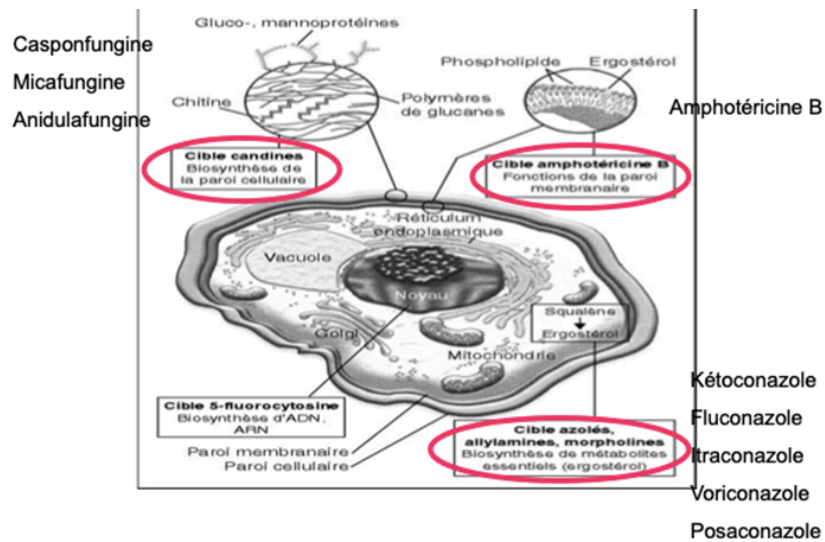
Schizonticides érythrocytaires

- Antipaludiques naturels : alcaloïdes du quinquina (quinine), dérivés du quinghao = armoise (artémisine)
- Antipaludiques de synthèse : amino 4 quinoléine (chloroquine, aminodaquine), amino-alcool (méfloquine), antifolique/antifolinique (proguanil, sulfadoxine-pyriméthamine)
- Autres antipaludiques : atovaquone
- ATB : cyclines
- + association de schizonticides érythrocytaires

Gamétocides + formes hépatiques

Amino-8 quinoléines : primaires

III) Antifongiques



A) Spectre

	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+
Cryptocoque	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus</i> spp	+	-	+	+	+	+
Zygomycetes	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i> spp	+	-	-	+/-	+/-	-

Conclusion

Il est important de connaître les traitements préventifs, et surtout de connaître les modes de transmission des infections.

Mais également les traitements curatifs, entre anti -biotique, -viraux, -fongiques et -parasitaires (connaître les mécanismes d’actions, de résistances, les classes et les spectres. Surtout pour les antibiotiques)