

Classification des antibiotiques

Des notions :

- Une infection bactérienne : est accumulation d'un grand nombre important de bactérie
- Inoculum bactérien : population bactérienne importante → lorsque l'inoculum est important on utilise l'antibiotique.
- La prescription d'un antibiotique entraîne systématiquement une résistance.
Donc l'ATB n'est prescrit que si il y'a une conviction (être convaincu) qu'il y a une infection bactérienne (Qui dit infection bactérienne dit ATB)
- ATB peut traiter des infections : activité antibactérienne
- L'augmentation de la température /fièvre est un moyen de défense contre les bactéries
Or ,la fièvre n'est pas toujours bactérienne (fièvre ne veux pas dire ATB)
La fièvre peut être inflammatoire (ATB non nécessaire)
- Les ATB sont observés pour la 1ere fois chez les animaux (Champignon produits une substance modifié purifié = ATB)
Manipuler des molécules pour obtenir d'autres

1. Définition d'un antibiotique :

- Molécule produite par les champignons ou des bactéries, capable d'inhiber ou de détruire certaines espèces bactériennes
- Il existe certains antibiotiques qui sont dotés d'activité accessoire : anti viral (ex : azithromycine) ou anti parasitaire
- Un antibiotique peut être :
 - **Naturel**
 - **Semi synthétiques** : molécule naturelle modifiée
 - **Synthétiques**
- ils ont connu un développement considérable ; en ralentissement depuis quelques années, alors que les mécanismes de résistance des bactéries se multiplient.

2. Classification des antibiotiques : la classification est basée sur 2 principes :

- Classification chimique** : ex : bêta lactamines (ont un commun un cycle de bêta lactame, c'est la modification de ce cycle qui donne naissance aux autres bêta lactamines)
- Mode d'action** : agit au niveau du même site
 - **En revanche** : le spectre antibactérien peut être différent de plus en plus, évolue avec le temps ; donc il n'est jamais considéré comme un critère de classification

3. Différentes classes :

- Les bêtalactamines** : représente la plus grande famille antibiotique par le nombre de molécules disponibles, et le volume d'utilisation aussi bien en ville qu'à l'hôpital.
 - **Mécanisme d'action** : liaison de l'antibiotique aux enzymes participant à la synthèse des peptidoglycanes : PLP ou (PBL en anglais).
 - * à quoi sert la PLP
 - lors de l'association de 2 antibiotiques on associe pas 2 ATB qui se lit au même endroit pour choisir des antibiotiques qui attaque la bactérie à deux endroits différents
 - *Sont des bactéricides saufs certaines exceptions

- **Inconvénients :**
 - Manifestations allergiques dont les plus graves : choc anaphylactique (++) pénicilline)
 - L'allergie peut se manifester sous forme d'urticaire
 - Les atteintes viscérales existent : atteinte rénale, atteinte neurologique, hépatique
- **Pénicilline G :**
 - La biodisponibilité de la pénicilline G sous sa forme orale est nulle, et donc on utilise la forme injectable
 - Forme intramusculaire : durée de vie courte de 1-2h, donc on doit multiplier le nombre d'injection (peut arriver jusqu'à 6 injections par jour)
 - Les espèces sont habituellement sensibles
 - Inactif sur les bacilles gram -
- **Benzathine peni G (EXTENCILLINE ®) :** pic 1 heure, taux sérique efficace 2/3 semaines (une dose unique est suffisante pour traiter une angine chez un enfant par exemple)

Remarque : aujourd'hui il est préférable d'utiliser les antibiotiques à spectre étroit mieux que celui large (car dans cette dernière catégorie on traite l'infection mais on induit une résistance des autres bactéries)

- **Penicilline A :** on trouve ampicilline : biodisponibilité faible , l'amoxicilline par contre a une bonne biodisponibilité par voie orale. Elle contrairement à la pénicilline G, elle est active sur les GRAM négatif
- **Penicilline M :** principal acteur : oxacilline ; elle est active sur les staphylocoques, elle a une faible biodisponibilité par voie orale. En revanche la cloxacilline peut être utilisée par voie orale
- **Les céphalosporines :**
 - **C1G : l'activité** est habituellement limitée aux Cocci GRAM+. La majorité de ces C1G ont une biodisponibilité nulle par voie orale
 - **C2G :** par rapport aux C1G le spectre est plus large par les entérobactéries
 - **C3G :** le spectre s'élargit pour les bactéries gram -. Avec une durée de vie d'élimination courte impliquant l'utilisation des injections. Les C3G sont inactif sur la Pseudomonas aeruginosa : impliquant l'utilisation d'un C3G spécifique : *céftazidim*
- **Carbapénème :** utilisé lorsqu'on a une résistance à la C3G ; *ertapénam* (active sur pseudomonas) ; *imipénam* (plus actif sur les bactéries résistantes aux C3G , mais reste inactif sur pseudomonas)

☞ **Mécanisme de résistance des bêta-lactamines :** elle est

-chromosomique induit la synthèse des enzymes : bêta-lactamases, céphalosporinases, carbapénémase

Et par modification du site d'acquisition chromosomique

-plasmidique

-par les modifications de perméabilité de paroi bactérienne par les porines pour le passage des antibiotiques

B. Aminosides :

- ✚ **Mécanisme d'action** : ce sont des ATB bactéricides, ils inhibent la synthèse des protéines : actif sur la sous unité 30 s du ribosome
- ✚ **Concentration dépendant** : en augmentant la dose, on augmente la vitesse bactéricide
- ✚ **Inconvénient** : utilisation de courte durée qui ne doit pas dépasser 5j ; risque de développer une insuffisance rénale ce qui explique l'association des aminosides et béta lactamines
- ✚ **Le chef de fil** : gentamicine, on trouve amikacine (infection nosocomiale, elle est excellente pour Pseudomonas ; mdt de 1ère intention)

C. Cyclines : antibiotiques bactériostatiques

- ✚ **Mode d'action** : les cyclines inhibent la synthèse protéique, en se liant sur la sous unité 30s du ribosome
- ✚ **Spectre utile** : sont actifs sur les germes intracellulaires.
- ✚ **Exemples de cyclines** : doxycycline, minocycline : excellente absorption. Tigécyline : contrairement aux précédents, elle est active sur les bactéries GRAM + , sur les entérobactéries

D. Macrolides , lincosamides , synergistines :

- ✚ **Mode d'action** : actif sur la sous unité ribosome 50s, se sont également des antibiotiques bactériostatiques
- ✚ **Spectre** : - pour les macrolides : streptocoques, staphylocoques, bactéries intracellulaires (brucella) ; activité accessoire (anti parasitaire : toxoplasmose)
- ✚ **Synergistines** : représenté par pristinamycine (association de deux molécules : streptogramine A et B : avec un site d'action différent mais proche au niveau de la sous-unité 50s du ribosome, elle se présente sous forme orale avec une bonne biodisponibilité, comme 3ème caractéristique : on trouve que ces synergistines sont actifs sur tous les staphylocoques)

E. Rifampicine : excellent anti staphylocoques, mais son inconvénient : c'est qu'il induit une résistance d'autres bactéries ce qui explique pourquoi on l'utilise jamais seul et toujours en association.

- ✚ **Mode d'action** : elle inhibe le fonctionnement de l'ADN bactérien en bloquant l'ARN polymérase.
- ✚ **La rifampicine est caractérisée** : elle a une bonne absorption intracellulaire, avec une diffusion cérébrale

F. Quinolones :

- **Quinolones de première génération** : restreintes à des indications urinaires
- **Quinolones de deuxième génération** : dont l'élargissement du spectre et les caractéristiques pharmacocinétiques autorises leur utilisations dans de nombreuses infections systémiques
- ✚ **Caractéristiques des quinolones de 2ème génération** : 3 caractéristiques :
 1. Active sur les entérobactéries : utilisée donc quand les bêtalactamines et les aminosides ne marchent pas.
 2. une bonne diffusion intracellulaire : active sur les bactéries intracellulaires
 3. temps et concentration dépendante : plus qu'on augmente la concentration, plus l'activité antibactérienne augmente et devient rapide
- ✚ **Mécanisme d'action** : les quinolones agissent sur l'ADN gyrase et la topoisomérase.

G. Imidazole :

- ✚ **Le chef de fil** : métronidazole (Flagyl[®])
- ✚ **Mécanisme d'action** : inhibition de la synthèse des acides nucléiques, par action sur ADN
- ✚ **Une bonne biodisponibilité** : par voie orale, la demi vie d'élimination est courte ce qui implique plusieurs prises par jour
- ✚ **Activité accessoire** : utilisé comme anti parasitaire (amibiase, lambliaose : traitement idéal)

H. Acide fusidique I. fosfomycine : anti biotiques considérés comme radicaux libres, n'appartiennent à aucune famille. Actif sur les staphylococcus.

I. Oxazolidinones : linézolide active sur les staphylocoques qui sont utilisée au cours de la forme grave

J. Glycopeptides : vancomycine : sous sa forme injectable uniquement : staphylocoques résistants mais aussi des streptocoques résistants

K. sulfamides associés : moins utilisés aujourd'hui, reste peu de molécules qui sont plus actifs sur les parasites que sur les bactéries : sulfadoxine et sulfadiazine utilisés pour la toxoplasmose surtout congénitale

L'association : sulfaméthoxazole+ triméthoprime (BACTRIM) : actif sur la toxoplasmose mais aussi utilisé pour la prévention

1 - Action sur l'enveloppe	2 - Action sur la synthèse des protéines	3 - Action sur l'ADN
Bêta-lactamines = pénicillines et céphalosporines Glycopeptides	Aminosides Macrolides Tétracyclines Sulfamides	Quinolones