

I/ INTRODUCTION

- molécules produites par des champignons ou des bactéries et par synthèse ou hémisynthèse.
- Capables de détruire ou d'inhiber certaines espèces bactériennes.
- Antibiotiques → infections bactériennes +++
- Développement +++ à partir des années 40
- les innovations rares ces dernières années
- Problème de résistance +++
- La classe de médicaments la plus prescrite dans le monde
- Usage rationnel des antibiotiques +++

II/ Rappel historique

- 1877 : Pasteur et Joubert observent qu'un micro-organisme se multiplie mal dans un liquide envahi de moisissures.
- 1897 : Ernest Duchesne observe que les palefreniers, pour éviter que les plaies de leurs chevaux ne s'infectent les enduisent de moisissures recouvrant les cuirs placés dans des endroits chauds, humides et sombres des écuries. Il décrit ainsi l'inhibition de la croissance des micro-organismes par une moisissure : un pénicillium.
- 1929 : Fleming découvre un pénicillium sur une boîte de Pétri. Il met en évidence l'inhibition du staphylocoque doré par cette culture de pénicillium.
- 1940 : Chain obtient une forme stable et utilisable in-vivo (essais sur des souris) de la pénicilline. Elaboration du 1er ATB
- 1942 : production industrielle de la pénicilline qui sera utilisée et bénéfique pendant la 2ème guerre mondiale.

III/ CARACTERISTIQUES DES ATB

Caractéristiques pharmacocinétiques des ATB : effets de l'organisme sur l'ATB

Absorption :

- biodisponibilité +++
- L'absorption digestive est variable et influe sur le choix de la posologie de l'ATB
- certains ATB ont une biodisponibilité nulle → voie parentérale
- certains ATB absorption diminuée par des antiacides ou des aliments

Diffusion dans l'organisme

- se définit par le Volume de distribution c'est le V₃ dans lequel se distribue l'ATB à une concentration égale au plasma.
- les sites difficiles d'accès : LCR, l'os, la prostate, l'œil et les végétations de l'endocardite

Élimination

- Elle peut être rénale et/ou hépatobiliaire sous forme métabolisée ou non
- Les ATB à élimination hépatique sont C.I si l'ce hépatique
- Les posologies des ATB à élimination rénale doivent être adaptées en fonction de la clairance de la créatinine.

½ vie sérique :

utilisée pour déterminer l'intervalle des doses / ATB temps dépendant et ATB concentration dépendant

Caractéristiques pharmacodynamiques : effets de l'ATB sur les bactéries

- Bactéricidie:
- * ATB est bactériostatique : qui arrête la croissance des bactéries en empêchant la prolifération bactérienne: CMB > CMI.
- * ATB bactéricide: tue les bactéries CMB proches de CMI exp: betalactamines, aminosides, quinolones
- Efficacité antibiotique temps ou concentration dépendante
- Activité temps dépendante: fonction de la durée d'exposition des bactéries aux ATB
exp: pénicillines, céphalosporines, glycopeptides et fluoroquinolones (sur les staph).
- Activité concentration dépendante: exp: aminosides et fluoroquinolones sur les BGN.
- Effet post antibiotique: pour un couple espèce bactérienne/antibiotique est l'effet sur la croissance bactérienne induit par un ATB après la suppression du contact bactérie/antibiotique (aminosides)

IV/ Données microbiologiques :

Mode d'action :

- la plupart des ATB sont actifs sur des bactéries en phase de multiplication.
- Les cibles sont variables
- Inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne: betalactamines, glycopeptides, fosfomycine.
- Synthèse de l'ADN: quinolones, sulfamides
- Synthèse de l'ARN: rifampicine.
- Synthèse des protéines bactériennes: aminosides, macrolides, cyclines, acide fucidique

ACIVITE ANTIBACTERIENNE D'UN ATB

- CMI= concentration minimale inhibitrice
la plus faible concentration ATB inhibant en 18-24 h toute croissance in vitro visible d'une souche bactérienne donnée
- CMB= concentration minimale bactéricide
laissant un nombre de bactéries survivantes en 18-24h $\leq 0,01$ inoculum bactérien standardisé 10^6
- L'ANTIBIOGRAMME → sensibilité des germes , Réalisée en boîtes de pétri / la méthode des disques
Evalue l'inhibition de la pousse de la bactérie sans nécessairement la tuer (test de bactériostase)
- * En fonction de la CMI → 3 CATEGORIES DE SOUCHES BACT

S sensibles :

- CMI < concentration de l'ATB obtenue dans le plasma / posologies usuelles (concentration critique inférieure)
- bonne réponse thérapeutique

S intermédiaires :

- concentration critique inf. < CMI < concentration obtenue ds le plasma après ↑ posologies
- efficacité thérapeutique envisageable mais risque d'apparition de résistance

S résistantes :

- CMI > concentrations habituellement obtenues in vivo
- échec clinique

SPECTRE ANTIBACTERIEN

ENSEMBLE DE BACTERIES SUR LESQUELLES UN ATB EST ACTIF

1- espèces habituellement sensibles:

- naturellement sensibles inhibées /des concentrations atteintes après administration de l'ATB aux posologies validées
- la prévalence de la résistance est <10%.

2- espèces modérément sensibles :

Naturellement intermédiaires en l'absence de mécanisme de résistance → ↑ doses.

3- espèces inconstamment sensibles: prévalence de la résistance acquise > 10%.

4- espèces résistantes = naturellement résistantes.

MODES D' ACTION DES ATB

1-inhibition de la synthèse des enveloppes bactérienne :

- bêta-lactamines / glycopeptides / la fosfomycine / les polymyxines

2-inhibition de la synthèse des protéines :

- aminosides / macrolides / cyclines / les phenicolés / l'acide fucidique / oxazolidinones

3-inhibition de la synthèse des acides nucléiques :

- les quinolones / les rifamycines

4-inhibition de la synthèse de l'acide folique

- les sulfamides

5-mecanismes complexes ou méconnus

- les nitrofuranes / les nitro-imidazolés / les antituberculeux

RESISTANCE BACTERIENNE AUX ATB 2 types

1-resistance naturelle : présente chez toutes les bactéries de la même espèce

exp listeria / C3G ; BGN /glycopeptides

2-resistance acquise: intéresse certaines souches de la même espèce

exp staphylocoque /pénicilline

Causes de la résistance :

- pression de sélection exercée par les ATB+++
- certaines espèces →gènes de Résistance d'autres espèces bactériens

Supports de la résistance

| Chromosomique (Naturelle ou acquise) | Extrachromosomique (plasmidique) |
|---|--|
| Un ou plusieurs ATB | Plusieurs résistances à plusieurs ATB |
| Non transférable d'une espèce bactérienne à l'autre | Transmissible entre diff bact d'une mm espèce voire entre espèces diff |
| Quinolones, rifamycines, Fosfomycine , Acide fucidique | La plus fréquente des resist acquises 80-90% |

Mécanismes de la résistance:

1-secretion d'une enzyme exp: betalactamase

2-modification de la cible d'action de l'ATB (protéine de liaison aux pénicillines pour pneumo et staph)

3- diminution de la perméabilité membranaire à l'ATB

4- mécanismes d'efflux

EFFETS SECONDAIRES DES ATB

Mécanisme / immuno-allergique, toxique, interférence avec un processus métabolique physiologique.

- Si gravité +++ → l'arrêt du traitement.
- Cutanés : surtout avec B.lactamines, et sulfamides , urticaire, œdème Quincke, purpura, eczéma
- Choc anaphylactique des sujets traités par les pénicillines.
- Neurologiques : hallucinations, vertiges, convulsions, atteintes cochleovestibulaire (Aminosides).
- Rénaux : néphropathie (Aminosides, B. lactamines) d'origine allergique, ou toxique.
- Hématologiques : anémie, thrombopénie, leucopénie, Aplasie (Blact, chloramphénicol).
- Troubles digestifs : colite pseudomembraneuse.
- Hépatiques : hépatites.
- Cardiaques : allongement QT.
- Rhumatologiques : arthromyalgies, tendinopathies
-

PRICIPALES FAMILLES ATB

- Beta-lactamines
- Aminosides
- Glycopeptides
- Macrolides et apparentés
- Cyclines
- Fosfomycine
- Polymyxines
- Phenicolés
- Acide fusidique
- Quinolones
- Rifamycines
- Sulfamides
- Nitrofuranes
- Imidazolés
- antituberculeux

Beta-lactamines

| | | |
|-----------------|--|---|
| penicillines | Peni G et V Peni A Peni M Carboxypenicilline Ureidopenicilline Inhibiteurs de b lactamase | Peni G et V Ampicilline Oxacilline Ticarcilline Piperacilline Acide clavulanique |
| céphalosporines | C1G C2G C3G | Cefazoline Cefalexine Cefoxitine Cefotaxime ceftriaxone |
| carbapénèmes | carabapénème | imipenem |
| monobactame | monobactame | aztreonam |

Aminosides

Gentamycine
Amikacine

Glycopeptides

Vancomycine
Teicoplanine

Macrolides et apparentés

- Erythromycine
- Azithromycine
- Josamycine
- Apparentés : lincosamides, synergistine

Cyclines

- Doxycycline

Quinolones systemiques

- Ciprofloxacine
- pefloxacine