



L'antibiothérapie

Pr Sari L

- 
- ▶ Pour qu'une substance soit utilisable par voie générale dans les traitements d'une maladie infectieuse, elle doit être nuisible pour le microorganisme parasite, mais non toxique pour les cellules hôtes.
 - ▶ La substance doit être douée de **toxicité sélective**.

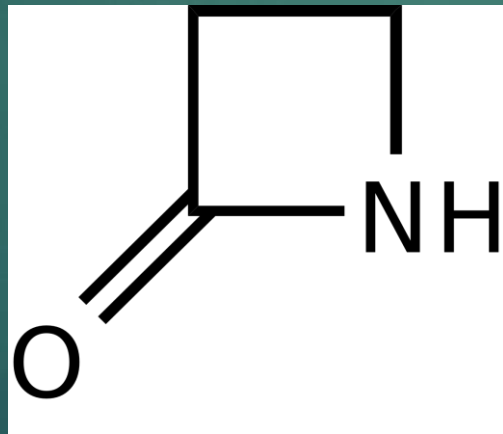
- 
- ▶ Les antibiotiques élaborés par les microorganismes et les sulfamides qui sont des produits de synthèse, sont de toxicité sélective.
 - ▶ Alors que les antiseptiques, en dépit de leur haute activité, ne peuvent être administrés par voie générale car ils sont toxiques.
 - ▶ Parmi les 4000 antibiotiques actuellement décrits, environ 70% sont synthétisés par les microorganismes.

1. Classification des antibiotiques :

- ▶ Les antibiotiques peuvent être classés en fonction du spectre d'activité ; antibiotiques à large spectre ou à spectre étroit.
- ▶ Mais c'est la classification selon la structure chimique qui est le plus souvent d'usage.
- ▶ Les antibiotiques peuvent aussi être regroupés en fonction de leur site d'action (paroi, membrane, acides nucléiques, protéines,...).

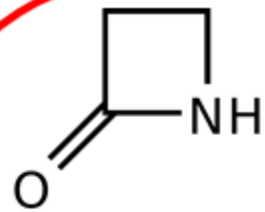
1.1. Les Bétalactamines

- ▶ Les β -lactamines est la famille la plus vaste et la plus complexe.
- ▶ Elle se caractérise par une structure de base qui est le noyau β -lactame.

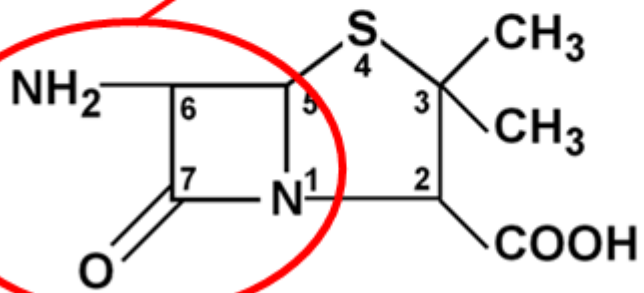


Il existe 4 sous-groupes :

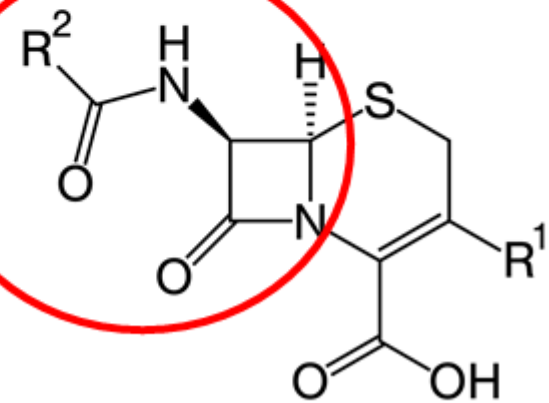
- ▶ les Carbapénèmes,
- ▶ les Céphalosporines,
- ▶ les Monobactames
- ▶ les Pénicillines



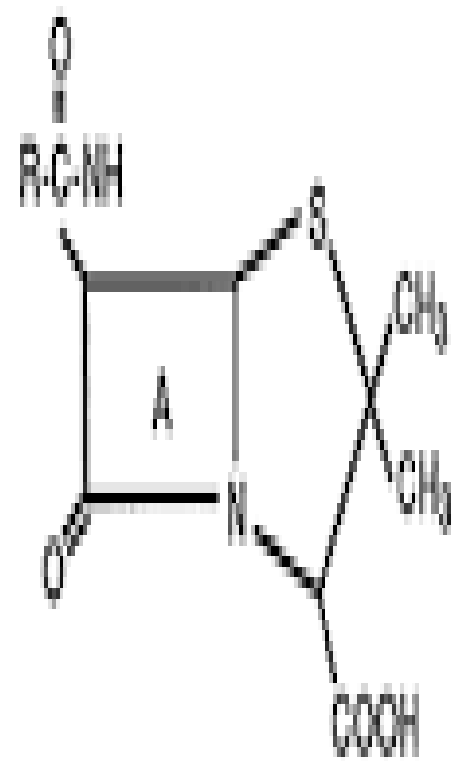
Noyau bêta-lactame



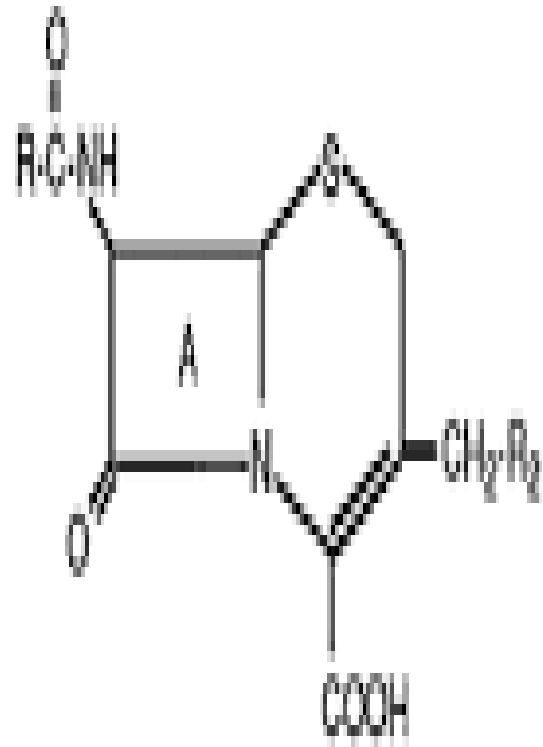
Noyau péname



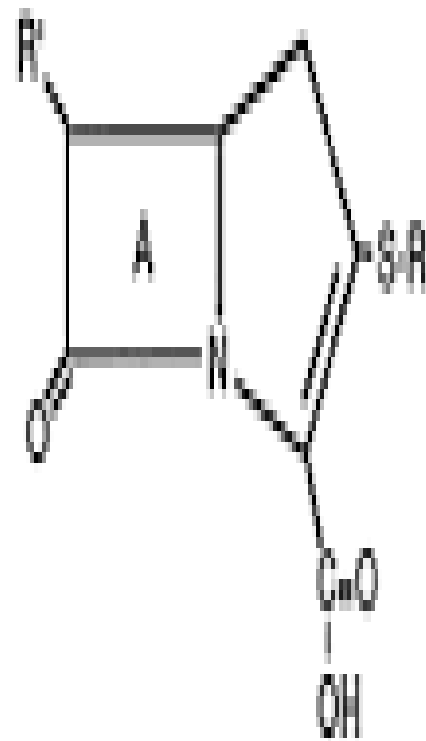
Noyau céphème



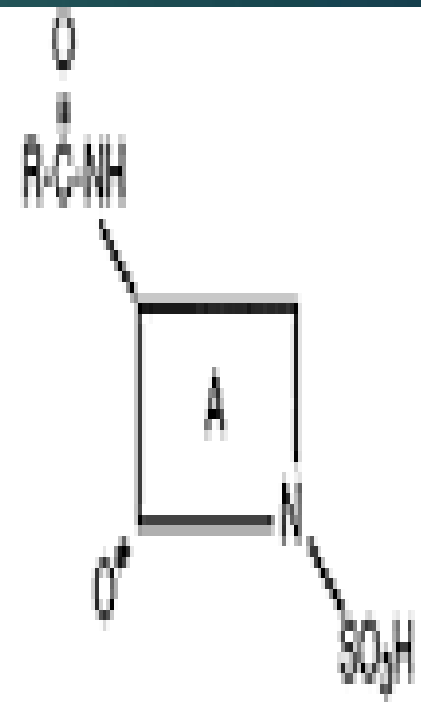
Pénicillines



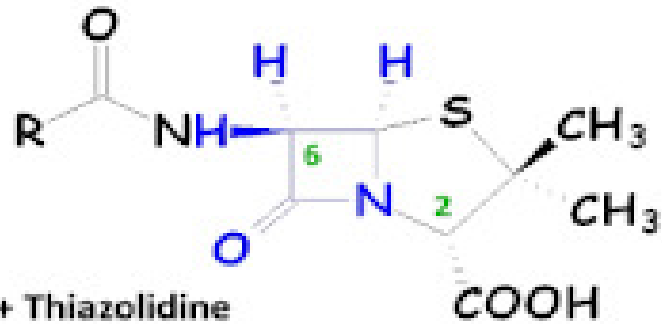
Céphalosporines



Carbapénèmes



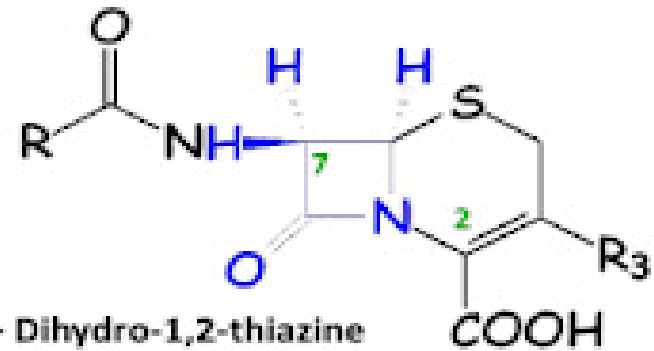
Monobactames



+ Thiazolidine

= N-péname

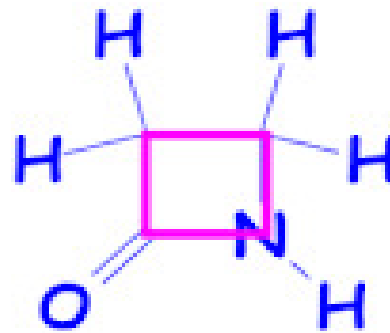
Pénicillines



+ Dihydro-1,2-thiazine

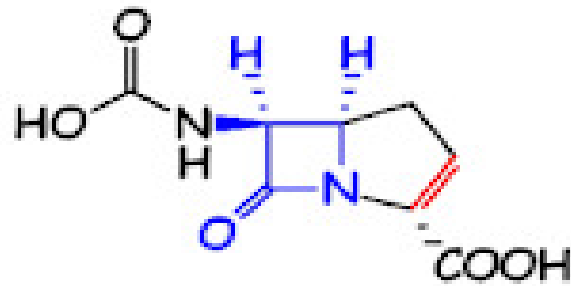
= N-céphème

Céphalosporines



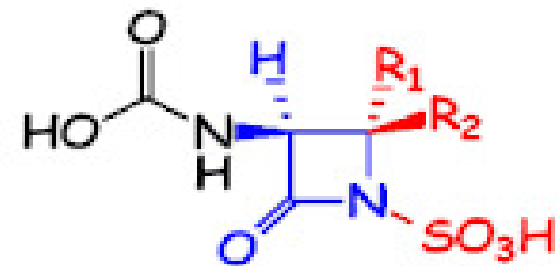
Azétidin-2-one

= Squelette β -lactame



carbapénèmes

RSA



Monobactames

1.1.1. Les Carbapénèmes

- ▶ Ce sont des molécules de réserve, classe de « dernier recours ». Il faut limiter leur utilisation pour préserver leur efficacité
- ▶ Indications : infections sévères.

1.1.2. Les Céphalosporines

- ▶ Attention aux allergies croisées entre les Céphalosporines et les Pénicillines
- ▶ Indications : infections ORL, respiratoires, gynéco urinaires, ostéo-articulaires et cutanées.
- ▶ Effets indésirables : candidoses et risques rares d'hémato-toxicité et de néphro-toxicité.

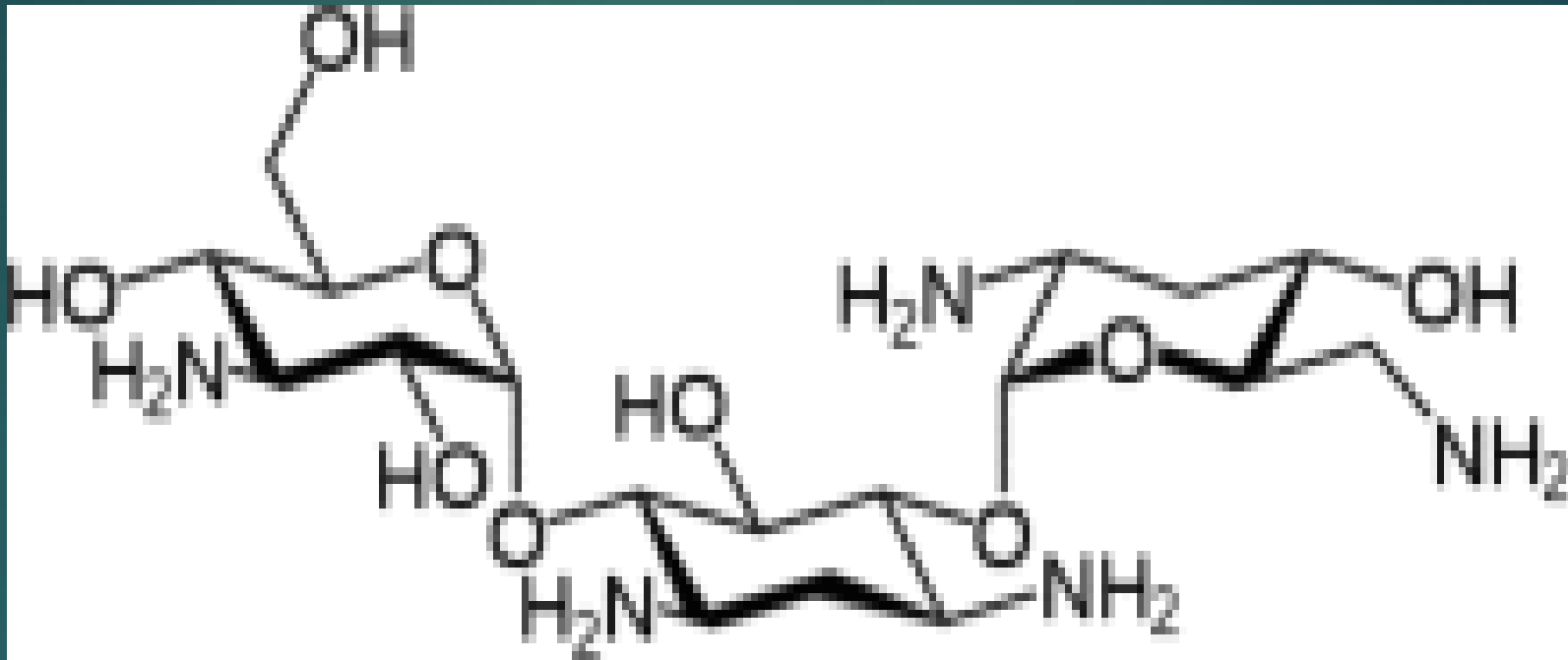
1.1.3. Les Monobactames


- ▶ Indications : infections urinaires et pulmonaires.

1.1.4. Les Pénicillines

- ▶ Indications : dans de nombreuses infections sévères ou non
- ▶ Effets indésirables : réaction allergique, troubles digestifs (diarrhée, nausées/vomissements, candidoses digestives).
- ▶ Et plus rarement : néphro-toxicité, neutropénie, anémie hémolytique, thrombopénie.

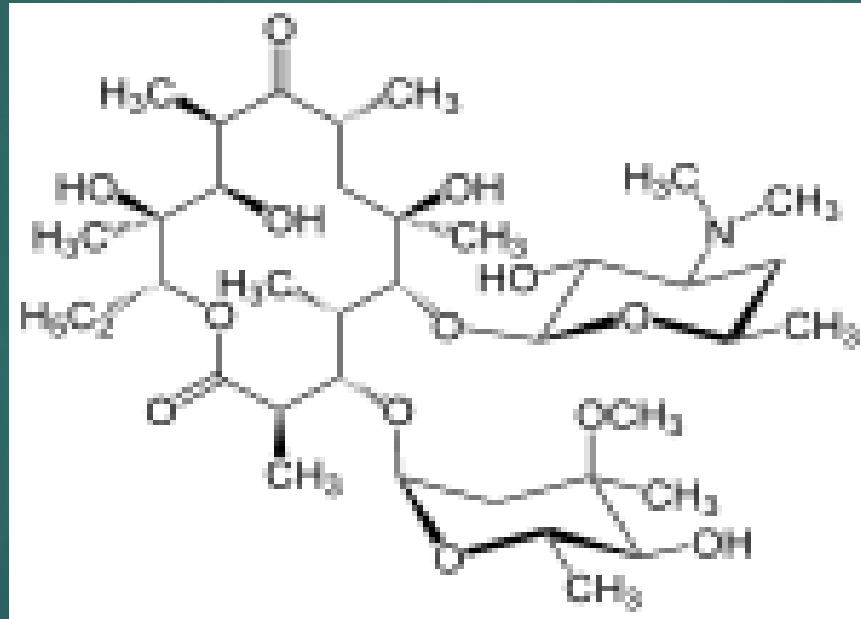
1.2. Aminositides



- 
- ▶ Les aminosides ou aminoglycosides qui sont des hétérosides naturels formés par un ou plusieurs glycosides liés par un aminocyclitol.
 - ▶ Ils sont bactéricides.
 - ▶ Rarement utilisés en monothérapie mais plutôt en association dans le traitement d'infections sévères.
 - ▶ Indications : diverses
 - ▶ Contre-indication : myasthénie
 - ▶ Effets indésirables : oto-toxicité (bourdonnement d'oreille, vertige, hypoacousie), néphro-toxicité

1.3. Les Macrolides

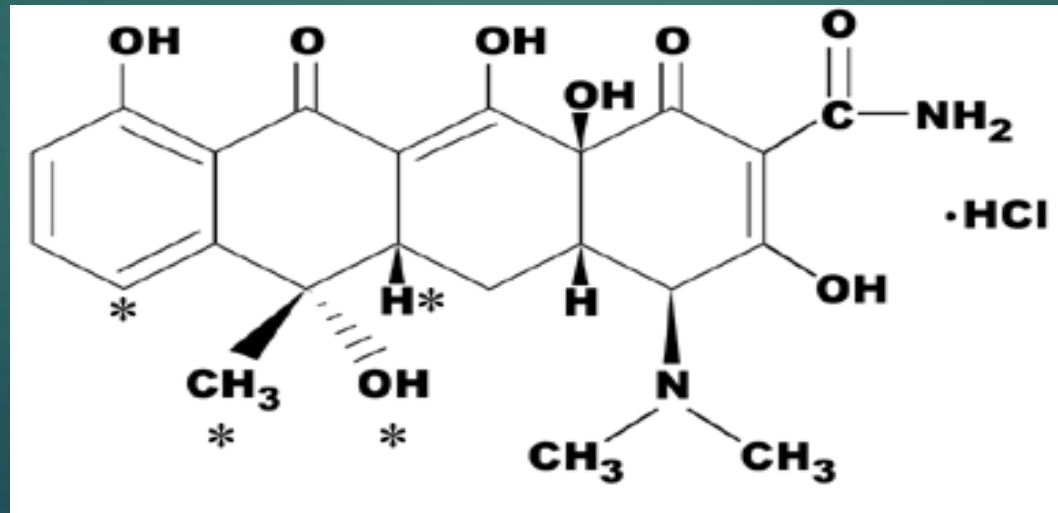
- ▶ Indications : infections ORL, pulmonaires, alternative aux pénicillines
- ▶ Effets indésirables : sensation vertigineuse, risque de troubles digestifs accru



Ex: érythromycine

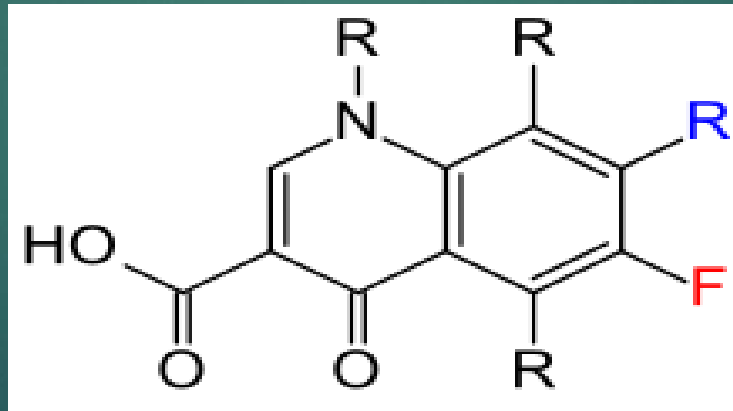
1.4.Tétracyclines

- ▶ Indications : maladies infectieuses transmises par les animaux, affections dermatologiques
- ▶ Contre-indications : insuffisance hépatique, rénale, exposition au soleil/UV
- ▶ Effets indésirables : ulcères gastriques, hypoplasie de l'émail des dents, photosensibilité cutanée, leucopénie, thrombopénie.



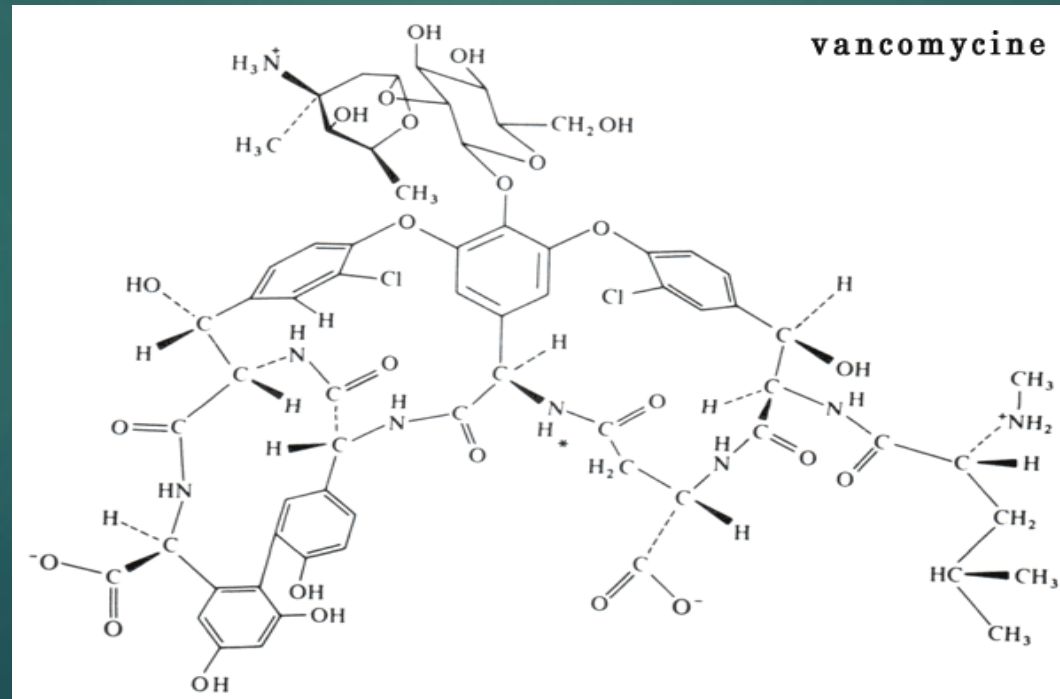
1.5. Quinolones

- ▶ Indications : infections sévères
- ▶ Contre-indications : antécédent de tendinopathie, épilepsie
- ▶ Effets indésirables : tendinopathies, phototoxicité, troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale), troubles neurosensoriels (céphalées, vertiges, insomnies), leucopénie, neutropénie



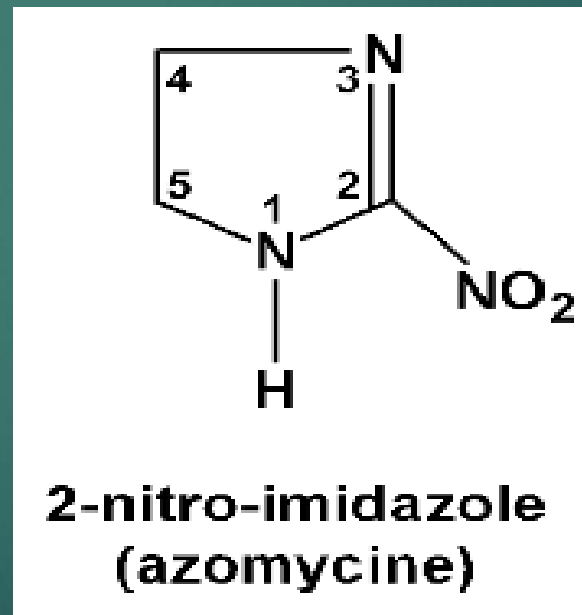
1.6. Glycopeptides

- ▶ Indications : infections résistantes aux autres antibiotiques
- ▶ Effets indésirables : oto-toxicité, néphrotoxicité si surdosage, thrombophlébites au point d'injection, hypotension



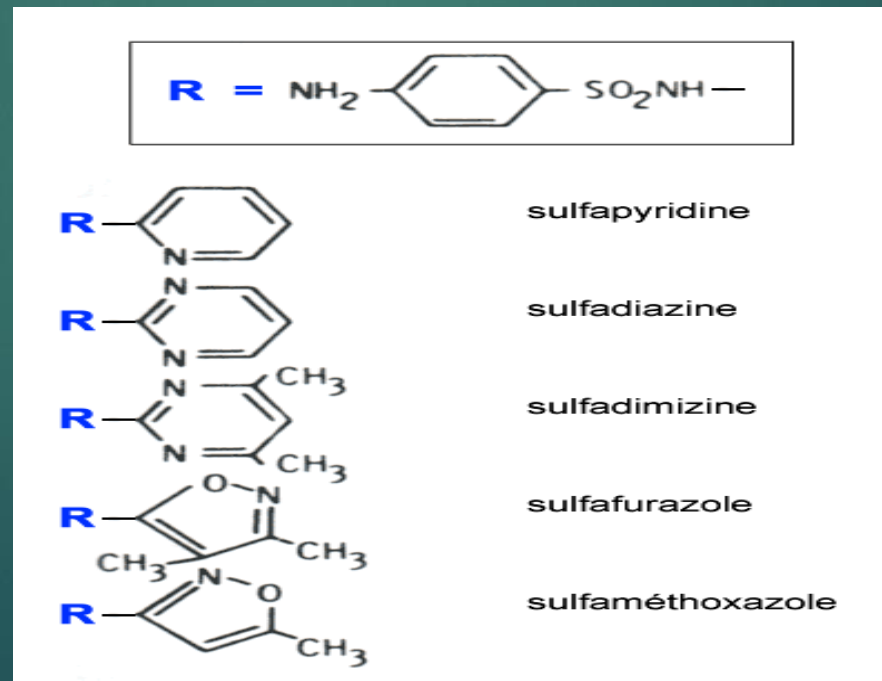
1.7. Imidazoles

- ▶ Indications : infections à germe anaérobie
- ▶ Effets indésirables : goût métallique dans la bouche, glossite, stomatite, troubles digestifs mineurs.



1.8. Sulfamides

- ▶ Indications : infections urinaires et génitales, toxoplasmose
- ▶ Contre-indication : insuffisance hépatique
- ▶ Effets indésirables : réaction allergique, troubles hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie), anorexie, phototoxicité cutanée, troubles digestifs (nausées, vomissements)



1.9. Autres antibiotiques

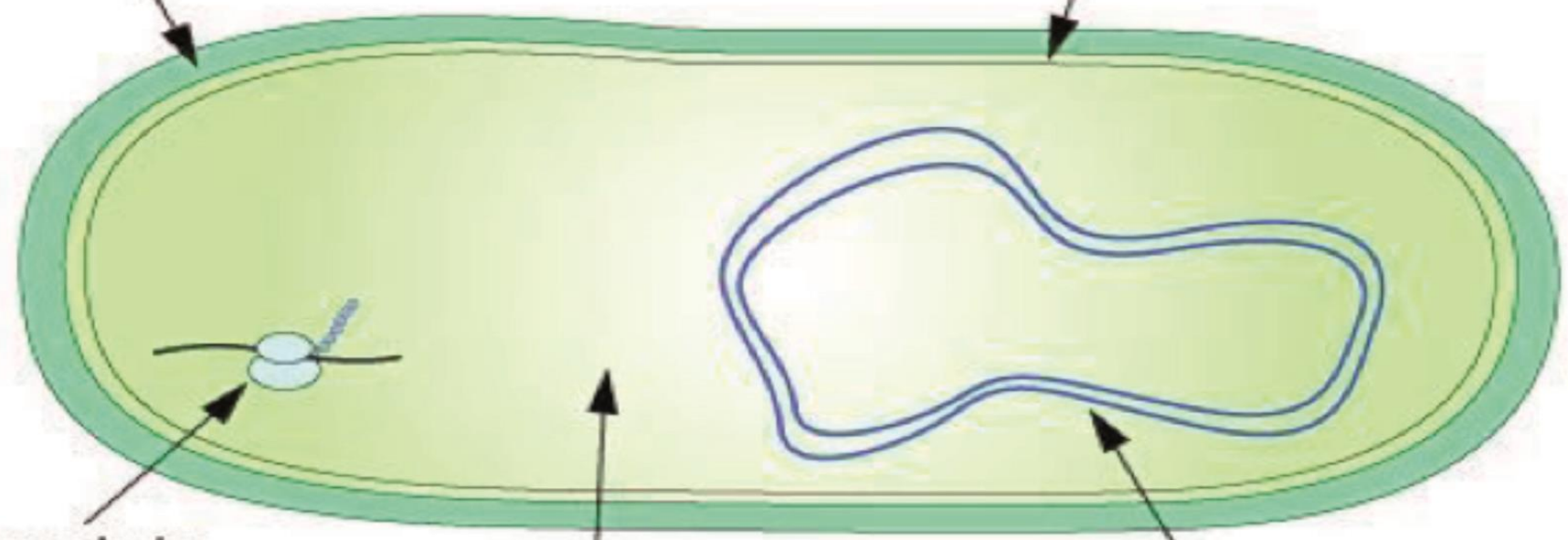
- ▶ Les phénicolés
- ▶ Les rifamycines
- ▶ Les polymixines

2. Mécanismes d'action des principaux antibiotiques :

- ▶ On peut distinguer les cibles des antibiotiques faisant partie d'une voie métabolique et celles participant à la structure de la bactérie.
- ▶ Le plus souvent l'antibiotique se comporte comme un analogue de substrat.
- ▶ Si la concentration en antibiotique est élevée par rapport au substrat naturel, l'activité antibiotique sera persistante, la réaction évolue vers une combinaison stable.
- ▶ Certains antibiotiques peuvent agir au niveau des coenzymes, parfois par analogie stérique, ou plus souvent en inhibant leur synthèse.

① Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne

② Inhibition de la synthèse de la membrane cytoplasmique



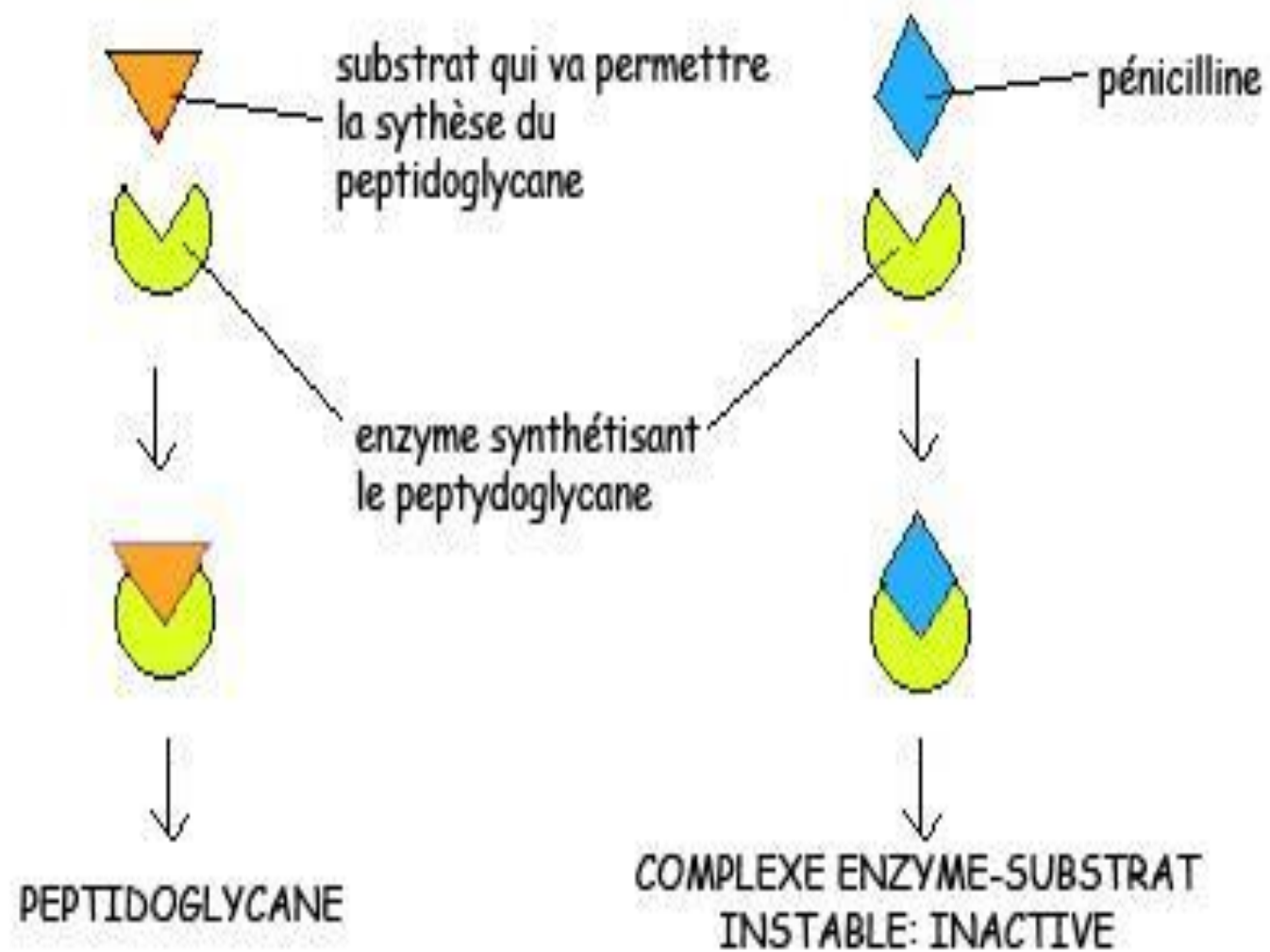
③ Inhibition de la synthèse protéique

④ Inhibition de la synthèse de l'ADN

⑤ Autres mécanismes

Action sur la synthèse de la paroi :

- ▶ Ce sont des antibiotiques à action bactéricide qui agissent seulement sur les germes en phase active de multiplication.
- ▶ Ce sont essentiellement les β -lactamines qui agissent de la sorte.
- ▶ Les glycopeptides agissent également de la sorte.



Action sur la membrane plasmique :

- ▶ les molécules antibiotiques forment un pore traversant une partie de la membrane plasmique ce qui permet le passage d'ions monovalents.
- ▶ L'intégrité de la structure de la membrane n'est plus maintenue, la plupart des constituants s'échappent ce qui entraîne la destruction de la cellule.
- ▶ Le phénomène se reproduit indifféremment sur les cellules en voie de croissance, ou non proliférantes.
- ▶ Ce sont essentiellement les polymixines qui agissent de la sorte.

Action sur la synthèse des protéines :

- ▶ un certain nombre d'antibiotiques agissent sur la synthèse des protéines au niveau des ribosomes en empêchant la lecture du code ou en la faussant.
- ▶ Sont concernés les aminosides, les macrolides et les tétracyclines.

Action sur les acides nucléiques :


- ▶ certaines substances inhibent la synthèse de l'ADN, bloquent ainsi la division et provoquent l'accumulation dans la bactérie d'une grande quantité de désoxyribonucléosides libres et de thymine.
- ▶ Dans ce groupe nous retrouvons les quinolones.

Action par inhibition compétitive :

- ▶ l'inhibition compétitive est le mode d'action antibactérien de certaines substances appelées anti-métabolites ou analogues structuraux parce qu'elles interfèrent avec les métabolites normaux de la cellule.
- ▶ On peut distinguer trois types principaux d'anti-métabolites : les analogues de vitamines, les analogues d'acides aminés et les analogues de bases puriques et pyrimidiques.
- ▶ Ce mécanisme est propre aux sulfamides.

3. Résistance bactérienne aux antibiotiques :

- ▶ Pour qu'un antibiotique soit actif il doit pénétrer dans la cellule, ensuite rencontrer le récepteur ou la cible moléculaire de son action pour la modifier ou la perturber et enfin au cours de son contact avec la cellule il ne doit subir aucune transformation susceptible de l'inactiver.
- ▶ Un microorganisme est dit résistant lorsqu'il est capable de se développer en présence d'un taux d'antibiotique significativement plus élevé que le taux habituel.
- ▶ Un microorganisme peut présenter une résistance naturelle vis-à-vis de certains antibiotiques. Il s'agit d'un caractère chromosomique qui correspond à une propriété de l'espèce et qui peut être retenu comme critère d'identification.

- 
- ▶ La résistance peut être acquise par un transfert de plasmides.
 - ▶ La connaissance du spectre d'activité des antibiotiques (et donc de la résistance naturelle des bactéries) devrait permettre d'instaurer un traitement.
 - ▶ Dans la réalité, la situation est beaucoup plus complexe car les bactéries peuvent acquérir une résistance aux antibiotiques par modification de leur capital génétique (mutation, acquisition de plasmides, acquisition de transposons).
 - ▶ Cette résistance acquise préexiste à l'utilisation des antibiotiques mais l'utilisation intensive de ces molécules conduit à une sélection de nombreuses souches résistantes. Aussi, dans de nombreux cas, la seule identification de l'espèce bactérienne ne permet plus de prédire l'efficacité d'une antibiothérapie.

- ▶ Dans le traitement d'une maladie bactérienne, il faut sélectionner l'antibiotique le plus efficace sur la bactérie pathogène et s'assurer que les concentrations atteignent un taux thérapeutique au sein du foyer infectieux.
- ▶ Le rôle du laboratoire de bactériologie est d'isoler et d'identifier les bactéries puis de déterminer *in vitro*, à l'aide de méthodes rigoureusement standardisées, l'activité des divers agents antimicrobiens.

La recherche de l'activité d'un antibiotique a pour but :

- ▶ sélectionner les antibiotiques les plus actifs.
- ▶ Connaître l'antibiotique le plus efficace dans le cadre d'une maladie infectieuse.
- ▶ Définir le taux thérapeutique c'est-à-dire la concentration nécessaire et suffisante pour éliminer un agent infectieux d'un organisme malade.

Les concentrations en antibiotique qu'il est possible d'obtenir dans l'organisme se définissent par une zone des taux thérapeutiques délimitée par deux valeurs critiques exprimées en $\mu\text{g/mL}$:

- ▶ la concentration critique inférieure : qui correspond au taux sanguin moyen obtenu aux posologies habituelles et supportables sans danger particulier pour l'organisme.
- ▶ La concentration critique supérieure qui correspond au taux sanguin maximal obtenu par l'administration de fortes doses.

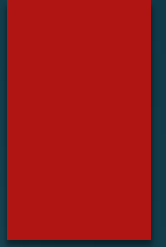
Ces valeurs critiques délimitent les catégories de germes :

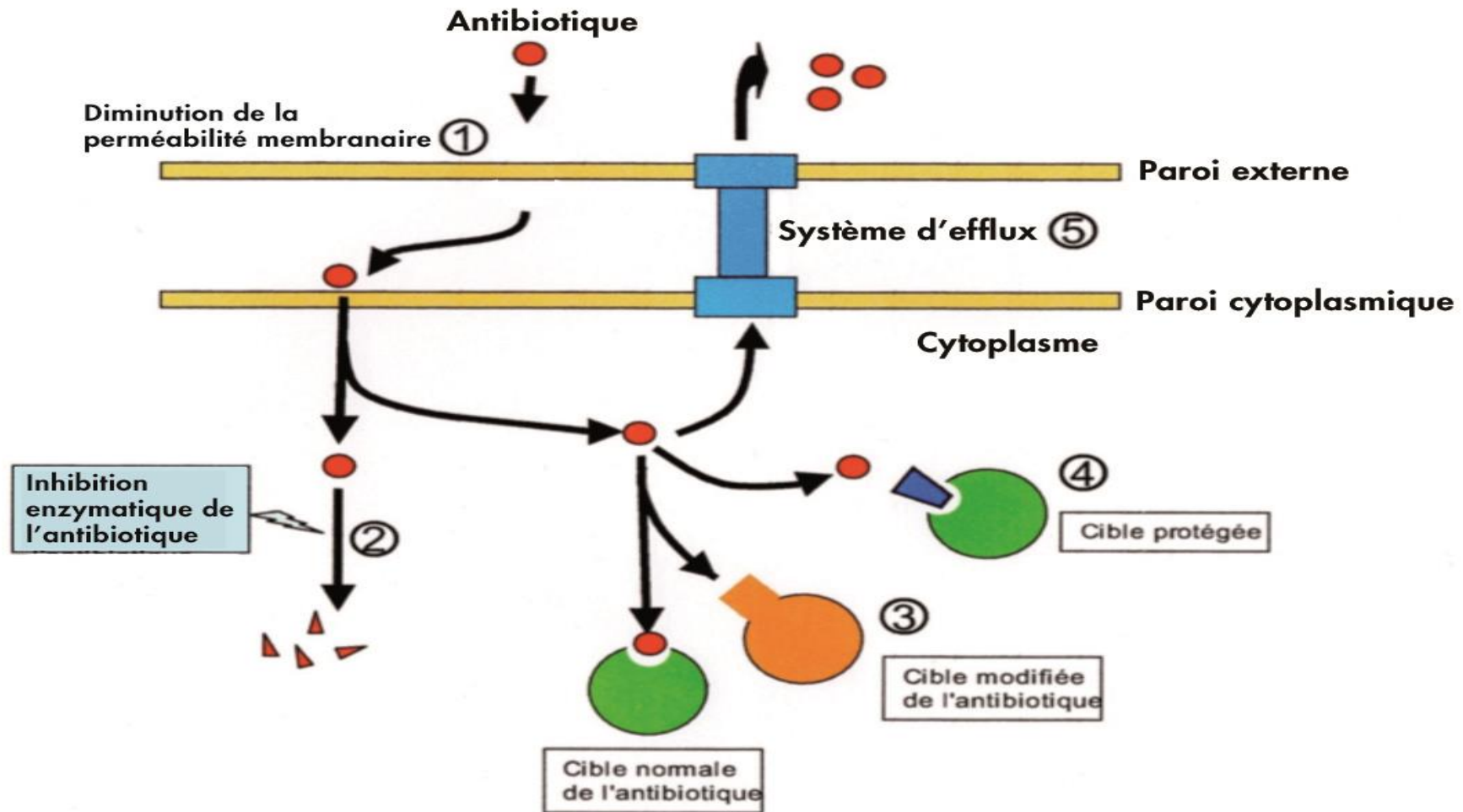
- ▶ **sensibles** : la CMI de l'ATB pour le germe est plus faible que la concentration critique inférieure ; la souche pourra être atteinte par un traitement par voie générale et à dose usuelle.
- ▶ **De sensibilité intermédiaire** ; la CMI étant à l'intérieure de la zone des taux thérapeutiques. La souche sera atteinte soit par une posologie élevée par voie générale, soit par un traitement locale, soit dans un compartiment où l'antibiotique se trouve physiologiquement concentré.
- ▶ **Résistant** dont la CMI est plus élevée que la concentration critique supérieure, la souche ne peut pas être atteinte quels que soient la dose ou le type de traitement employé.

Pour rappel :

- ▶ La concentration minimale « CMI » inhibitrice correspond à la plus petite concentration en antibiotique qui permet l'inhibition totale de la croissance bactérienne.
- ▶ La CI50 est le taux d'antibiotique qui permet une croissance à 50% de celle du témoin
- ▶ La concentration minimale bactéricide « CMB » est la plus petite concentration aboutissant à une destruction notable de l'inoculum bactérien.

4. Les mécanismes de résistance aux antibiotiques





- (1) Diminution de la pénétration de l'antibiotique dans la bactérie.
- (2) L'antibiotique peut être inactivé par l'action d'une enzyme.
- (3) La modification de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (4) La protection de la cible empêche la fixation de l'antibiotique.
- (5) Les systèmes d'efflux provoquent une élimination de l'antibiotique hors de la cellule.

4.1. Résistance chromosomique

Elle est observée chez des mutants (spontanés ou artificiels) et elle est due soit :

- ▶ aux changements de la perméabilité de la bactérie à l'antibiotique.
- ▶ à la modification de la cible ou du site d'action de l'antibiotique.

4.2. Résistance plasmidique

C'est une résistance par l'acquisition de plasmides de résistance qui portent des gènes codant la synthèse de nouvelles enzymes qui soit :

- ▶ Inactivent l'antibiotique.
- ▶ Empêchent sa pénétration dans la cellule.
- ▶ Ou le rejettent activement en dehors de la bactérie
- ▶ Un simple plasmide R peut contenir plusieurs gènes différents codant chacun une enzyme d'inactivation d'antibiotique différente.