



LES ANTIBIOTIQUES :

I-DEFINITIONS :

Un antibiotique (ATB) :	Est une substance chimique élaborée par un organisme vivant ou obtenu par synthèse ou héli-synthèse, capable d'inhiber le développement (bactériostatique) ou de détruire (bactéricide) les bactéries et autres micro-organismes, en agissant (action) spécifiquement sur une étape essentielle du métabolisme de ce micro-organisme.	
Spectre d'activité :	Les ATB ne sont pas actifs sur les mêmes espèces bactériennes, d'où la notion de spectre théorique. Le spectre d'activité d'un antibiotique est défini par l'ensemble des espèces bactériennes sensibles à cet ATB. Il existe : - des ATB à spectre large c'est-à-dire actifs sur les bactéries gram négatif (B-) et les bactéries à gram positif (B+) - des ATB à spectre étroit actifs sur les bactéries gram négatif ou à gram positif - des ATB à spectre limité à une espèce bactérienne (izoniazide et M. tuberculosis). -Schématiquement les familles d'ATB agissent soit sur les bactéries à Gram +, Gram- ou les deux, cependant le spectre est spécifique à chaque couple bactérie - ATB dans le même groupe.	
Les résistances aux ATB :	Résistance naturelle :	-Est l'expression d'un ou plusieurs mécanismes de résistance innés, propres à l'espèce bactérienne. Elle permet de définir le spectre théorique ou spectre clinique d'un ATB. Ex=: résistance naturelle des streptocoques aux aminosides.
	Résistance est acquise :	-Acquise lorsque la bactérie habituellement sensible acquiert un mécanisme de résistance par modification de son patrimoine génétique : mutation ou acquisition de gènes provenant de bactéries de même espèce ou d'espèces différentes. -Les mécanismes d'acquisition de ces gènes sont le plus souvent la conjugaison avec échange de plasmides ou de transposons conjugatifs ou par transformation comme dans le cas du pneumocoque. -l'administration de l'ATB inhibe la prolifération des souches sensibles et favorise la diffusion des bactéries résistantes sélectionnées.
	Résistance est croisée :	-Concerne plusieurs ATB de la même famille ou du même groupe parce qu'elle fait intervenir le même mécanisme de résistance. Ex : Staphylocoque et pénicillines
	Résistance est associée :	-Concerne des antibiotiques n'appartenant pas à la même famille mais dont le mécanisme de résistance est commun : plasmide avec plusieurs gènes de résistance, efflux intéressant plusieurs ATB.

III- MECANISMES D'ACTION ET DE RESISTANCE :

Pour qu'un ATB soit actif, il doit être capable de :

- traverser les couches externes de la bactérie (paroi bactérienne, membrane cytoplasmique) - trouver une cible
- ne pas être inactivé (enzymes : bêtalactamases)- ne pas être expulsé par la pompe à efflux

1-L'imperméabilité de la paroi	2-Modification de la cible	3-Inactivation enzymatique de l'ATB	4-Excrétion de l'ATB par mécanisme d'efflux
<p>-L'importance de la perméabilité de la paroi bactérienne est illustrée par le mécanisme d'action et de résistance des Streptocoques aux aminosides (Les streptocoques sont naturellement résistants à bas niveau aux aminosides car ceux-ci ne peuvent traverser leur paroi. Par contre les aminosides agissent en synergie avec les bêtalactamines qui altèrent la paroi et permettent leur pénétration. Cette modification de la perméabilité entraîne une résistance associée de plusieurs ATB.</p>	<p>a) Modification d'affinité de la cible : Cas du Pneumocoque et PLP : la résistance du pneumocoque à la Pénicilline est due à la modification des gènes des PLP se traduisant par une diminution de l'affinité de ces PLP avec un niveau variable de résistance à la pénicilline (bas niveau de résistance BNR et haut niveau de résistance HNR).</p> <p>b) Substitution de cible : Ce mécanisme concerne principalement la résistance intrinsèque à la méthicilline de <i>S. aureus</i> R liée à la présence d'une PLP nouvelle (PLP2a codée par le gène <i>mecA</i>)) ayant une très faible affinité pour l'ensemble des bêtalactamines, et qui implique une résistance croisée à toutes les bêtalactamines.</p>	<p>C'est un mécanisme très répandu de résistance naturelle ou acquise qui touche presque toutes les familles d'ATB ;</p> <p>Cas des Bêta-lactamines : les bêta lactamases</p> <p>-Leur présence peut être détectée rapidement par un test enzymatique simple très utile en pratique courante pour la détection des <i>Haemophilus</i></p> <p>-Les bactéries gram (-) produisent un grand nombre de bêtalactamases, Certaines sont dites à spectre élargi (BLSE) et peuvent inactiver l'ensemble des bêtalactamines à l'exclusion des carbapénèmes.</p> <p>Les carbapénémases sont des bêtalactamases qui hydrolysent mêmes les carbapénèmes.</p>	<p>L'excrétion active (= efflux) des ATB peut être accentuée sous l'effet d'une mutation sur le gène régulateur ce qui se traduit par une résistance acquise pouvant toucher plusieurs familles d'ATB.</p>

A. ATB agissant sur la synthèse du peptidoglycane de la paroi

Les bêtalactamines=Agissent au niveau de la paroi(des enzymes bactérienne les désactivent) : ATB Bactéricides :				
Les Pénicillines :	Les Céphalosporines :	Les Carbapénèmes :	Monobactams Aztreonam :	Les Inhibiteurs de bêtalactamases :
<p>1-Les Pénicillines G et V : sont actives sur les Cocci gram (+), à l'exception des staphylocoques producteurs de pénicillinase, ces ATB sont inactivés par les pénicillinases.</p> <p>2-Les Pénicillines M(pénicillines Antistaphylococciques) : résistant aux</p>	<p>Elles résistent à la pénicillinase des staphylocoques mais sont inactives sur les Staphylocoques méthicillino-résistant</p> <p>-De 1^{ère} génération : Leur spectre couvre celui des Pénicillines M et Pénicilline A, associés.</p>	<p>De spectre large couvrant un nombre d'espèces Bactériennes Gram + et -</p> <p>. Résistant à la pénicillinase</p>	<p>Leur spectre est limité aux bactéries à gram négatif (BGN) aérobies, <i>P. aeruginosa</i> compris.</p>	<p>Ces molécules (acide clavulanique, sulbactam et tazobactam) ont une structure semblable à celle des pénicillines et servent à piéger les bêtalactamases bactériennes, n'ont aucune activité antibactérienne</p>

<p>pénicillinas des staphylocoques</p> <p>Les staphylocoques peuvent acquérir une résistance à l'ensemble des bêtalactamines.</p> <p>3-Les Pénicillines A (Aminopénicillines) : ont un spectre élargi aux bacilles gram négatif non producteurs de bêtalactamases</p> <p>-Elles sont par contre inactives sur les entérobactéries</p> <p>4-Les pénicillines anti-Pseudomonas : idem à Pénicilline /Aminopénicillines et couvrent en plus P. aeruginosa</p> <p>.Les carboxypénicillines = Ticarcilline</p> <p>.Les ureidopénicillines : Pipéracilline , Azlocilline</p>	<p>-De 2^{ème} génération : cefuroxime (Zinnat®) ,cefoxitine (Mefoxin®)</p> <p>-De 3^{ème} : ont une activité au mieux égale à celle de la pénicilline G sur les streptocoques et celle de la pénicilline M sur les staphylocoques. elles sont inactives sur les entérocoques et les Listeria.</p> <p>ces céphalosporines sont souvent inactivées par les bêta lactamases à spectre élargi (BLSE).</p> <p>.Sont active de faibles concentration sur les bactéries de gram (-)</p> <p>-Céphalosporines de 4ème génération, 5ème génération....</p>			<p>propre, sont toujours utilisées en association avec une pénicilline</p>
---	---	--	--	--

- 2. Les glycopeptides :** comprend la Vancomycine et la Teicoplanine. Ces **molécules n'agissent que sur les bactéries à Gram positif, agissent sur la paroi**
- 3. Fosfomycine :**

B. ATB inhibant la synthèse protéique

Les aminosides : bactéricides :	-Ils ont un spectre large : staphylocoques, bacilles gram (-), bacilles gram (+), mycobacteries. sont inactifs sur les streptocoques et les bactéries anaérobies et les bactéries intracellulaires. -Les aminosides agissent en se fixant sur la sous unité 30 S du ribosome.		
Les macrolides et apparentés (: Bactériostatiques)	Macrolides :	érythromycine, clarithromycine ,roxithromycine , azythromycine , spiramicine , josamycine	
	Lincosamides :	lincomycine , clindamycine	
	Synergistines :	(pristinamycine) : molécules ayant une très bonne activité sur les staphylocoques méthicillino résistants	
Les tétracyclines : Bactériostatiques	-Leur spectre théorique est large (Gram + et Gram-),Elles sont actives sur les bactéries à développement intracellulaire, Elles sont inactives sur les anaérobies (naturellement résistants).		
Les phénicolés	-Ce sont des antibiotiques à spectre large mais à activité seulement bactériostatique, et doués d’une bonne diffusion.		

C. Antibiotiques agissant sur les membranes	D. ATB agissant sur les acides nucléiques :	E. ATB agissant sur la synthèse des folates : sulfamides et le trimethoprim
<p>-Plymyxines : colistine ont un spectre limité aux bacilles à Gram – sauf certaines entérobactéries : proteus , serratia , providencia et sur les Bacteroides.</p> <p>-Cette molécule est peu utilisée du fait de sa faible diffusion tissulaire et de sa toxicité rénale non négligeable.</p>	<p>1. Rifamycines : Deux molécules :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La rifamycine SV a un spectre limité aux bactéries gram+ et les cocci gram – -La rifampicine est un antibiotique à activité bactéricide, à spectre large (sauf P.aeruginosa) c'est un anti tuberculeux majeur. Elle diffuse bien dans l'organisme et dans les cellules. La sélection des mutants résistants est rapide lorsqu'elle est utilisée en monothérapie. <p>2. Les quinolones : Elles agissent en se fixant sur l'ADN gyrase = topo-isomérases II ,enzymes intervenant dans la conformation de l'ADN.</p> <p>a) Les quinolones de 1° génération dont l'acide nalidixique est le chef de file</p> <ul style="list-style-type: none"> -Le spectre étroit est limité aux bacilles à Gram négatif -Leur diffusion tissulaire est faible : utilisation principalement dans les infections urinaires. <p>b) Les fluoroquinolones : Leur spectre beaucoup plus large, inclut les staphyloco P. Aeruginosa.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Elles sont caractérisées par leur diffusion tissulaire et intracellulaire qui permet leur action sur les bactéries à développement intracellulaire. -Comme pour les quinolones de 1° génération, la survenue des mutants résistants est fréquente en particulier avec le Pyocyanique et impose leur utilisation en association 	<p>-Les sulfamides ont un spectre théoriquement large,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le trimethoprim est un ATB à large spectre -Il agit en synergie avec le sulfamide auquel il est associé. <p>Ex: Trimethoprim sulfaméthoxazole.</p> <ul style="list-style-type: none"> -L'association a une bonne diffusion tissulaire.

V. FACTEURS FAVORISANT LA DIFFUSION DES BACTERIES RESISTANTES AUX ATB

- La pression de sélection exercée par l'antibiothérapie :
- La transmission croisée à l'hôpital

VI. METHODES D'ETUDES DE L'ACTIVITE DES ATB

- Tests rapides : Recherche de bêtalactamase, le principe de détection est basé sur la capacité de la bêtalactamase d'hydrolyser un substrat chromogène
- Tests permettant de mesurer l'activité bactériostatique des ATB : in vitro
- Méthodes quantitatives : Mesure de la CMI = Deux types de méthodes sont utilisés par dilution ou par diffusion (Etest)
- Méthodes qualitatives ou antibiogramme : L'antibiogramme permet de catégoriser la souche bactérienne étudiée en Sensible, Intermédiaire ou Résistante par rapport à l'ATB testé.