

LES ANTIBIOTIQUES

LES ANTIBIOTIQUES

I. Historique

- | | | |
|-------------|----------------|--|
| 1928 | Fleming | - Découverte de la pénicilline |
| 1935 | Domagk | - Découvre les effets antimicrobiens de dérivés de certains colorants (prontosil). Début des sulfamidés. |
| 1941 | - | - Utilisation de la pénicilline en clinique. |
| 1942 | Waksman | - Crée le terme “antibiotiques” pour différencier les substances naturelles par rapport aux substances de synthèse (“antibiomimétiques”) |

LES ANTIBIOTIQUES

II. Définitions

Les ATB sont des substances d'origine naturelle (produites par des micro-organismes) ou de synthèse chimique, qui ont un **effets bactéricides ou bactériostatiques**, d'autres les détruisent.
d'autres micro-organismes.

- Le terme d'ATB dérive de celui d'antibiose (antagonisme qui existe naturellement entre les êtres vivants)
- Les ATB agissent à très faible concentration (très grande spécificité d'action sur certains sites cellulaires)

LES ANTIBIOTIQUES

III. Généralités

- . Les ATB sont regroupés en fonction de leur origine en 2 catégories :
 - ❖ Composés d'origine naturelle, produits par des micro-organismes , les antibiotiques.
 - ❖ Composés artificiels, les antibactériens de synthèse, encore appelés antibiomimétiques.

LES ANTIBIOTIQUES

III. Généralités

1. Origine

Les ATB naturelles sont produites par des micro-organismes , elles proviennent :

Soit de champignons

du genre **Penicilium**

du genre **Cephalosporium**

Soit de bactéries ,

du genre **Streptomyces**

du genre **Bacillus**

90 % des ATB sont produits le genre **Streptomyces**

LES ANTIBIOTIQUES

III. Généralités

2. Production

- ❖ Par fermentation
- ❖ Par semi-synthèse
- ❖ Par synthèse

2.1. Fermentation

La plus employée pour les ATB naturels et aussi la 1^{ère} étape de la préparation des ATB de semi-synthèse, elle s'opère en 2 étapes :

- Une étape microbiologique de production de l'ATB ,
- Une étape d'extraction et de purification.

LES ANTIBIOTIQUES

III. Généralités

2.1.1. Etapes de production microbiologique

Elle se décompose en 3 phases importantes:

- ✓ **Une sélection des souches productrices:** repiquages successifs des souches sur des milieux appropriés.
- ✓ **Une préfermentation:** la souche sélectionnée est placée dans des conditions optimales de multiplication cellulaire.
- ✓ **Une fermentation :** la culture ainsi produite est alors transférée dans de grands fermenteurs remplis d'un milieu nutritif adapté et à des conditions optimales de T°, pH, d'oxygénation. La production de l'ATB dure entre 7 et 10 jours .

LES ANTIBIOTIQUES

III. Généralités

2.1.2. Etape d'extraction et de purification

Après la phase microbienne, les ATB excrétés sont extraits de la culture microbienne, séparés du mycélium et purifiés.

- ❖ Par filtration, centrifugation, puis subit des extractions par dissolution à l'aide de solvants appropriés.
- ❖ Ils sont ensuite salifiés ou estérifiés et se présentent sous forme de **sels** (chlorhydrates, sulfates, sel de sodium.....) ou **d'esters** (acétate, embonate...)

2.2. semi-synthèse

Les ATB produits par voie fermentaire sont parfois utilisés pour la préparation des dérivés artificiels voisins, mais qu'il est impossible de faire secrétées par la souche microbienne

LES ANTIBIOTIQUES

III. Généralités

2.3. synthèse

Certains ATB dont la structure est assez simple sont produits plus économiquement par synthèse que par fermentation, c'est le cas des **chloramphénicol**.

Les antibiomimétiques ou antibactériens de synthèse, sont des composés artificiels qui n'existent pas dans la nature sont obligatoirement produits par synthèse chimique.

Exemple : - les fluoroquinolones.

LES ANTIBIOTIQUES

IV. Classification

On les classe habituellement en fonction de leur structure chimique. Les principaux groupes actuellement utilisés en thérapeutique sont les suivants :

- Les β . Lactamines (pénicillines et céphalosporines)
- Les Aminosides
- Les Polypeptidiques
- Les Tétracyclines
- Les Macrolides
- Les Glycopeptiques
- Les Sulfamides
- Les Quinolones
- Les Imidazoles
- Autres

LES ANTIBIOTIQUES

V. Etude biologique

- ❖ Les antibiotiques, possédant des structures très différentes les uns des autres, donc ils ont des propriétés physico-chimiques et biologiques très différentes comme:
 - La solubilité (liposolubilité, hydrosolubilité)
 - L'ionisation (acides, basiques, neutres)
 - La stabilité (hydrolyse, oxydation)
 - Spectre d'activité
 - Toxicité

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

1. Activité antibactérienne

1.1. spectre d'activité

1.1.1. spectre antibactérien

- ✓ Les ATB sont actifs uniquement sur les bactéries.
- ✓ L'activité est variable selon la sensibilité des germes à l'ATB
- ✓ On parle de bactéries sensibles, intermédiaires ou résistantes
- **Germes sensibles** : lorsqu'il est inhibé ou détruit par l'ATB à []
thérapeutique normales
- **Germes intermédiaires** : à []
thérapeutique élevées
- **Germes résistants** : lorsque les concentrations nécessaires pour l'inhiber ou les détruire ne peuvent être atteintes dans l'organisme (on dépasse le seuil de toxicité).

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

- * certains sont actifs sur un faible nombre de bactéries (gram + ou à gram -) : ATB à **spectre étroit**
- * d'autres sont actifs sur un grand nombre (gram + et gram -) : ATB à **spectre large**

GRAM POSITIF			GRAM NEGATIF		
<i>Clostridium</i>	<i>Staphylocoques</i>	<i>Staphylocoques</i> <i>Streptocoques</i> <i>Corynebacterium</i>	<i>pasteurella</i>	<i>Salmonella</i> <i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>Aeroginosa</i> <i>Proteus</i>
	Antibiotique à spectre étroit				
Antibiotique à spectre large					

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

2. Antibiogramme

Définir un spectre d'activité d'un antibiotique ou un antibiogramme se base sur 2 types d'informations :

- ❖ **Donnés bactériologiques** : sensibilité intrinsèque de la bactérie vis-à-vis d'un ATB qui est mesuré par :
 - La concentration minimale inhibitrice de l' ATB (CMI)
 - La concentration minimale bactéricide (CMB).
- ❖ **Données pharmacocinétiques** : connaître les concentrations qui peuvent être atteintes au site de l'infection ou dans la circulation sanguine.

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

Les ATB **bactériostatiques** inhibent ou ralentissent la multiplication bactérienne, lorsque le nombre de bactéries finales est :

- Inférieur à celui observé en l'absence de l'ATB
- Mais supérieur ou égal au nombre des bactériesensemencées

Les ATB **bactéricides** ne détruisent pas la totalité de la population bactérienne, On parle d'effet bactéricides lorsque le nombre de bactéries finales est :

- Inférieur à celui de l'inoculum de départ

Un ATB ne fait que réduire la taille de la population bactérienne, se sont les défenses immunitaires qui achèveront le reste de la population bactérienne pathogène.

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

2.3. Mécanisme d'action

❖ Action spécifique sur certaines structures de la cellule :

- **sur la paroi bactérienne** : par inhibition de la biosynthèse au cours de la multiplication cellulaire , la nouvelle bactérie meurt rapidement (**β . lactamine**)
- **sur la membrane cellulaire** : désorganise sa structure, sa fonction, perturbe les échanges ioniques (**ATB polypeptidiques**)
- **les ribosomes** : blocage de la biosynthèse des protéines (**tétracyclines, aminosides, chloramphénicol, macrolides,,,,,,**)
- **sur l'ADN** : blocage de la réplication ou de la transcription, (**quinolones**)

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

2.3. Résistances

La résistance aux ATB ou **antibiorésistance** correspond à l'absence ou la diminution de sensibilité d'une souche bactérienne à un ATB.

Résistance naturelle : certaines bactéries sont naturellement résistantes avant tout contact avec l'ATB.

Résistance acquise : lorsqu'une population bactérienne initialement sensible, est en contact prolongé avec un ATB, elle perd sa sensibilité

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

2.3.1. support génétique de la résistance

Il est peut être double :

***Résistance chromosomique:** par **mutation** qui confère à la bactérie la possibilité de résister à un ATB.

***plasmidique :** le plasmide contient un déterminant de résistance (l'information de résistance) et un facteur de transfert de résistance (RTF), qui contient l'information permettant de trasferer cette résistance d'une bactérie à une autre.

LES ANTIBIOTIQUES

VI. Etude biologique

2.3.2. support biochimique de la résistance

3 Mécanismes importants :

- Par diminution de la pénétration de l'ATB dans la bactérie (tétracyclines)
 - Par modification du site d'action de l'ATB
(aminocyclitols, macrolides, sulfamides)
 - Par inactivation de l'ATB (β .lactamines, aminocyclitols, chloramphénicol)
- D'autres ATB sont détruits immédiatement par des enzymes secrétées par la bactérie (β .lactamines, aminocyclitols, chloramphénicol)

LES ANTIBIOTIQUES

VII. Etude thérapeutique

1. Indication

Ils sont indiqués en élevage à 3 fins :

- ❖ **Thérapeutique** : traitement curatif des maladies infectieuses bactériennes
- ❖ **Prophylactique** : prévention des animaux sains (infection en relation avec intervention chirurgicale (pathologie individuelle) , ou en élevage de groupe en période critique (aliment anti-stress..)
- ❖ **Antibiosupplémentation animale** : comme facteur de croissance

2. Règles d'utilisation

Afin d'éviter le développement des résistances , il faut respecter ces règles essentielles:

- ❖ **Frapper vite** : plus le nbre des bactéries est faible, plus l'ATB pourra les détruire rapidement

LES ANTIBIOTIQUES

VII. Etude thérapeutique

2. Règles d'utilisation

Afin d'éviter le développement des résistances , il faut respecter ces règles essentielles:

- ❖ **Frapper vite** : plus le nbre des bactéries est faible, plus l'ATB pourra les détruire rapidement
- ❖ **Frapper fort** : doubler ou tripler la posologie au début du traitement (posologie d'attaque)
- ❖ **Frapper longtemps** : pour empêcher le réveil d'une infection incomplètement éliminée
 - infection générale : bactériostatique (5-7 jours), bactéricide (3-5 jrs)
 - infection localisée : 15 jours à un mois

LES ANTIBIOTIQUES

VII. Etude thérapeutique

4. Associations d'antibiotique

Les ATB doivent autant que possible être utilisés seuls, (règle de mono-antibiothérapie), toutefois on est souvent conduit à associer des ATB:

- ❖ Pour élargir le spectre d'activité lors d'infection polybactérienne
- ❖ Pour obtenir un effet synergique
- ❖ Pour réduire les risques de développement des résistances
- ❖ Pour limiter les risques de toxicité de certains ATB en réduisant les doses de chacun.

LES ANTIBIOTIQUES

VII. Etude thérapeutique

Lorsqu'on associe des ATB, 3 types de phénomènes peuvent en résulter :

- ❖ **Un effet additif** : égal à celui produit par l'addition des effets produits par chaque ATB séparément (association indifférente)
- ❖ **Un effet synergique** : supérieur
- ❖ **Un antagonisme** : inférieur (effet défavorable)

Ces associations **ne devraient jamais dépasser 2 ATB**, leur choix tient compte :

- ❖ Des propriétés bactériologiques de chaque ATB pour éviter l'antagonisme
- ❖ Des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque ATB
- ❖ De données toxicologiques (proscrire l'association d'ATB qui exercent une toxicité sur le même organe (ex : aminosides et polymyxines) qui sont tout 2 néphrotoxiques, et aussi éviter l'association de 2 ATB de la

LES ANTIBIOTIQUES

VII. Etude thérapeutique

Ces associations **ne devraient jamais dépasser 2 ATB**, leur choix tient compte :

- ❖ Des propriétés bactériologiques de chaque ATB pour éviter l'antagonisme
- ❖ Des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque ATB
- ❖ De données toxicologiques (proscrire l'association d'ATB qui exercent une toxicité sur le même organe (ex : aminosides et plymyxines) qui sont tout 2 néphrotoxiques, et aussi éviter 1 association de 2 ATB de la même famille (risque de toxicité cumulée).

LES ANTIBIOTIQUES

VII. Etude thérapeutique



5. Toxicité

Certains ATB peuvent être particulièrement dangereux voire mortels dans certaines espèces animales :

- Des pénicillines du groupe A par voie orale chez les rongeurs
- Des tétracyclines par voie orale chez les chevaux

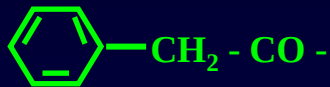
LES β .LACTAMINES

LES ANTIBIOTIQUES

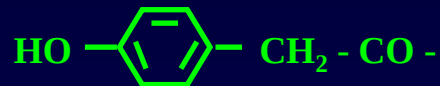
Les β - lactamines

1.- Structure chimique

Pénicilline G (R)



Pénicilline X (R)



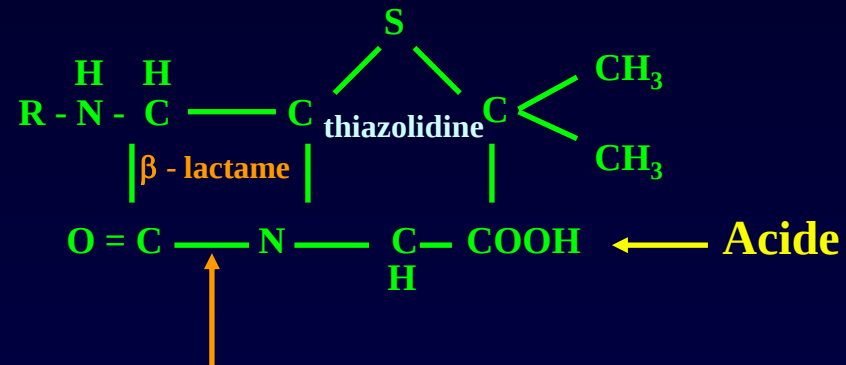
Pénicilline F (R)



Pénicilline dihydro F (R)



Pénicilline K (R)



β - lactamase



ac. pénicilloïque
(haptène allergisant)

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

- ❖ D'origine naturelle ou semi-synthétiques
- ❖ En fonction de leur origine et de leur structure : 2 grandes familles (les pénicilles, les céphalosporines)
- ❖ Sont l'un des groupes d'ATB les plus importants, comme la pénicilline G
- ❖ Action bactéricide sur les germes en croissance.
- ❖ Une très faible toxicité

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

La penicilline G (Benzylpénicilline)

1. Origine

- ❖ D'origine naturelle produit par un *Penicilium*
- ❖ Préparée par fermentation
- ❖ Résulte par condensation de 2 acides aminés (la valine et la cystéine)

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

4. Activité antibactérienne

4.1. spectre d'activité

Elle possède un spectre d'activité étroit, principalement active sur les bactéries à gram + ainsi que sur les pasteurella.

4.2. mécanisme d'action

- ❖ La pénicilline G est un ATB bactéricide
- ❖ Agit en bloquant la biosynthèse de la paroi bactérienne
- ❖ Elle se fixe par liaison covalente sur les enzymes de la transpeptidation appelées: **Les PLP** (protéines liant la pénicilline)
- ❖ la bactérie prend donc des formes anormales avant de s'éclater sous l'effet des autolysines.
- ❖ De ce fait, les β .lactamines n'agit que sur des bactéries en train de fabriquer leur paroi (en phase de multiplication)

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

5.3. Résistances

La pénicilline G est la molécule la plus fragile des pénicillines, elle est détruite par des enzymes, des β . lactamases (pénicillinases) par :

- BG+ : staphylocoques (pénicillinase +)
- BG- : *E. coli*

5.4. Toxicité et effets défavorables

- ❖ La péni G est dénuée de toute toxicité

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

Les autres pénicillines

Ces pénicillines ont en commun de nombreuses propriétés de la pénicilline G, seuls leurs particularités et leurs différences seront présentés :

1. Classification

Les pénicillines sont classées en 3 groupes :

- Pénicilline du groupe A : ampicilline – amoxicilline
- Pénicillines du groupe G : péni.G – péni.V
- Pénicillines du groupe M : méthicilline – oxacilline – cloxacilline

2. Préparation

- A l'exception de la pénicilline V, qui est préparée par fermentation
- Toutes ces pénicillines sont préparées par semi-synthèse à partir de la péni.G

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

5.3. toxicité

- ❖ Les pénicillines de semi-synthèse sont très faiblement toxiques
- ❖ L'ampicilline est contre indiquée chez les rongeurs (entérocolite dysentérique mortelle)
- ❖ Les péni.A (ampicilline et amoxicilline), provoquent des désordres digestifs chez le cheval

6. Etude thérapeutique

6.1. indications

- ❖ **Péni.M:** infections provoquées (BG+: staph), trt local des mammites (strep, staph)
- ❖ **Péni.A:** infections provoquées (BG+ ou BG -) (BG- sécrétrices de β .lactamases)
- ❖ Infections septicémiques , respiratoires et urinaires
- ❖ Trt local des mammites à Gram + et –
- ❖ Trt général des staph cutanées

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

6.2. Formes pharmaceutiques

- ❖ Injectables :
 - solutions aqueuses de sels de sodium
 - suspensions aqueuses de trihydrate
- ❖ Orales : comprimés, gélules....
- ❖ Locales :
 - pommades

La posologie : 10 à 20 mg/kg

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

Les céphalosporines

- ❖ Élaborés par des micro-organismes du genre *Cephalosporium*
- ❖ Présence d'un noyau β .lactame
- ❖ Bactéricide à spectre large (BG+ et BG-)

1. Origine

- ❖ Champignon (*Cephalosporium*)
- ❖ La céphalosporine C, seule préparée par fermentation, les autres par semi-synthèse

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

2. Classification

Première génération	Deuxième génération	Troisième génération
Céphalotine Céphaloridine Céfalexine Céfradine céfadroxili	Céfamandole Céfoxitine céfuroxime	Céfotaxime Céfopérazone Céphalonium moxalactam

principales céphalosporines vétérinaires et humaines

3. Propriétés physiques et chimiques

- ❖ Noyau « céphem » plus stable que le noyau des pénicillines
- ❖ Résistances aux β .lactamases bactériennes

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

4. Pharmacocinétique

- ❖ La plupart des céphalosporines présentent une médiocre résorption (voie parentérale)

5. Activité antibactérienne

- ❖ Les céphalosporines de 1^{ère} génération ont le même spectre d'activité des Pén.A
- ❖ Celles de 2^{ème} et 3^{ème}, activité supérieure pour les BG-, et moins efficace pour les BG+
- ❖ ATB qui inhibent la biosynthèse de la paroi bactérienne

LES ANTIBIOTIQUES

Les β - lactamines

6. Indications

- ❖ Traitement d'infection générale, respiratoires, urinaires, osseuses et cutanées

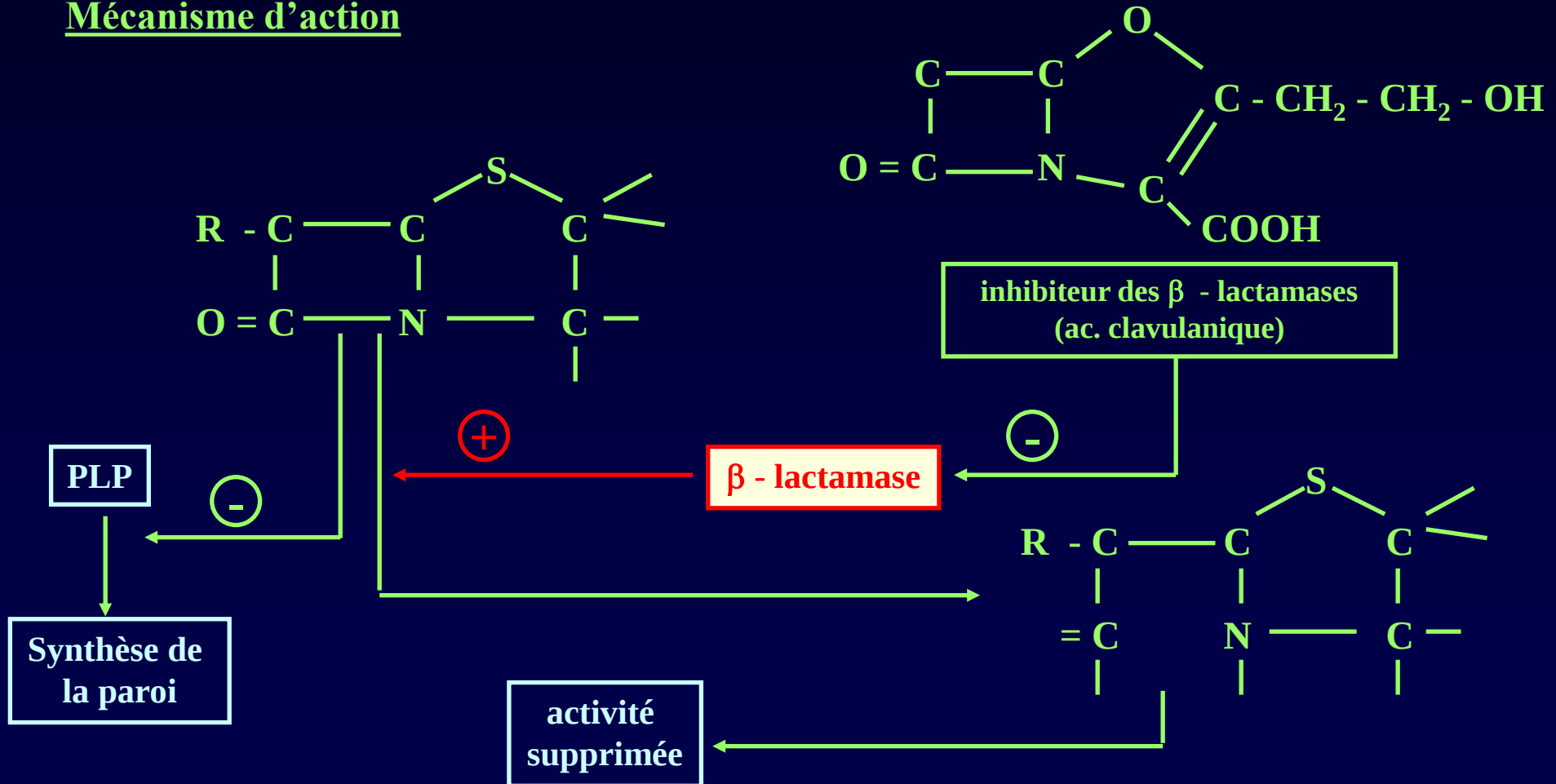
7. Formes pharmaceutiques

- ❖ Injectables : solutions aqueuses , solutions huileuses
- ❖ Orale : comprimés, capsules, sachets
- ❖ Mammaire : pommade intra-mammaire (céfopérazone, céfalonium)
- ❖ Comme toutes les β .lactamines, elles sont interdites en antibiosupplémentation animale.

LES ANTIBIOTIQUES

Les inhibiteurs des β - lactamases

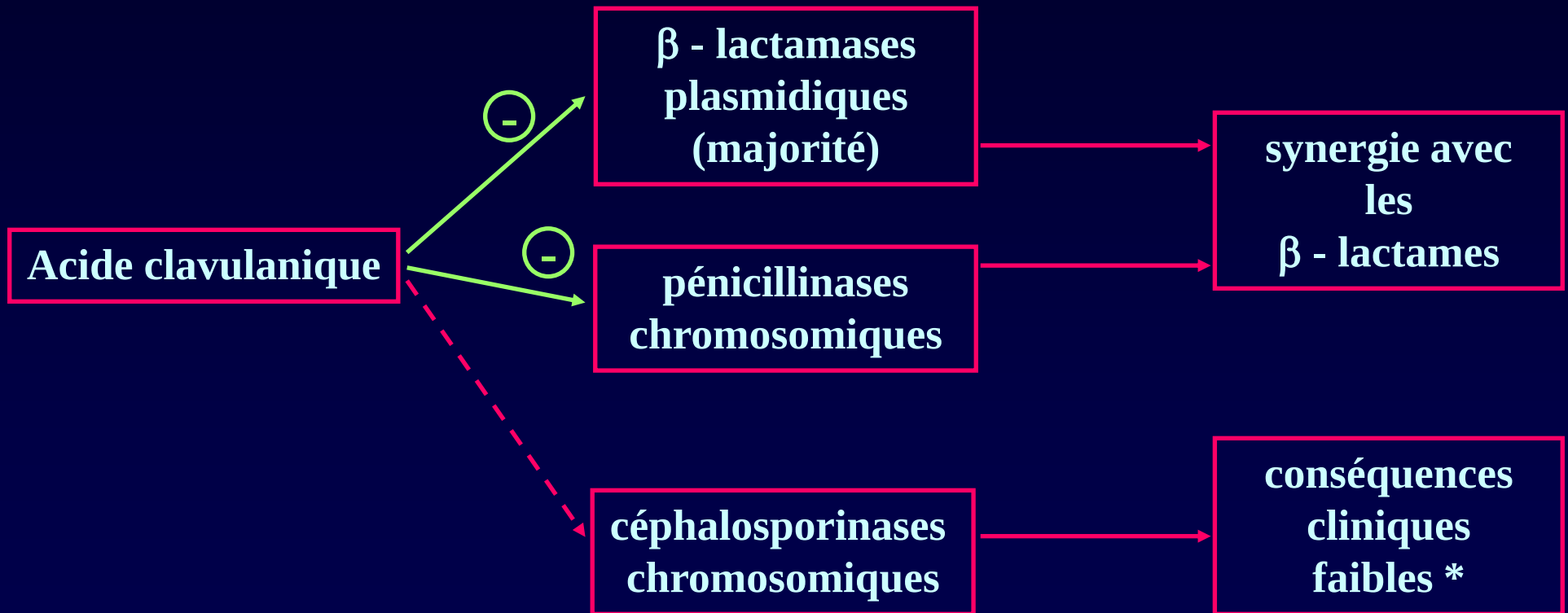
Mécanisme d'action



LES ANTIBIOTIQUES

Les inhibiteurs des β - lactamases

Mécanisme d'action



* Ces enzymes sont peu actives contre l'ampicilline

Les AMINOSIDES

LES ANTIBIOTIQUES

Les aminosides

Les aminocyclitols sont des antibiotiques :

- D'origine naturelle produits par des micro-organismes surtout du genre **Streptomyces** ou semi-synthétiques,
- Doué d'une activité bactéricide à spectre :
 - soit **étroit** dirigé contre les Gram- (**dihydrostreptomycine**),
 - soit **large** dirigé contre les Gram- et Gram+ (**gentamycine**).

LES ANTIBIOTIQUES

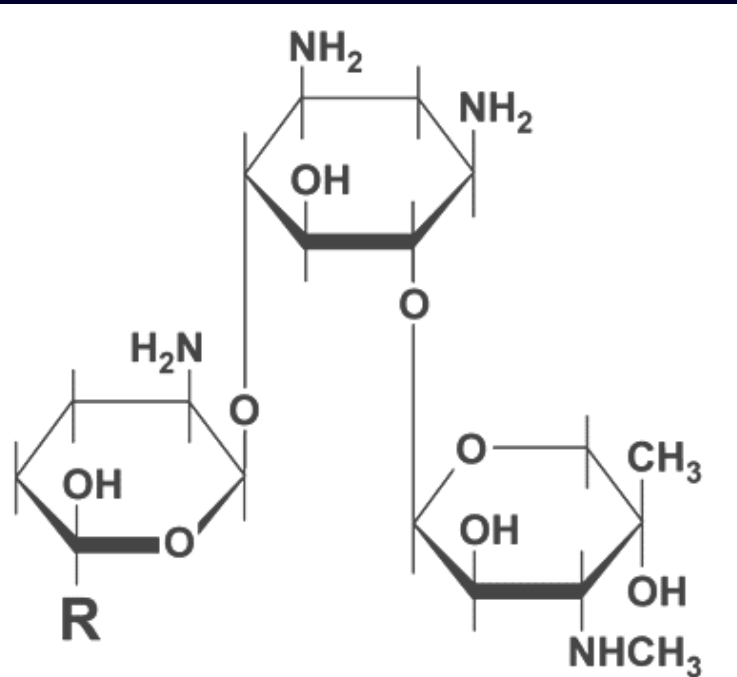
Les aminosides

1. Etude pharmaceutique

- - Les aminosides naturels : Streptomycine, Kanamycine, Néomycine, Tobramycine (produits par *Streptomyces*), Gentamicine et Sisomicine (produits par *Actinomyces*)
- - Les produits semi-synthétiques: Amikacine, Nétilmicine , Dibékacine.
- - Gentamycine (produits par *Micromonospora*)

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols



gentamicine :

C1A

C2

C1

R :

$-\text{CH}_2\text{NH}_2$

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$

$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHCH}_3$

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

4.2. mécanisme d'action

- - Pénètrent dans la bactérie par un mécanisme de transport actif qui nécessite la présence d'oxygène.
- - Bloquent la synthèse protéique en se liant à la sous-unité ribosomale 30S, inhibent l'élongation de la chaîne peptidique.

4.4. Effets secondaires et toxiques

- Ils figurent parmi les ATB les plus toxiques. La toxicité général de certains (néomycine) représentants interdit tout emploi par voie générale.

LES ANTIMICROBIENS

Les aminocyclitols

5. Etude thérapeutique

5.1. indications

- Indiqués par voie parentérale dans des usages généraux, septicémies, infections pulmonaires et urinaires
- Traitement d'infection locale lors:
 - d'entérites (néomycine),
 - de mammite dans des crèmes mammaires (néomycine)
 - d'infections auriculaires (gentamycine), oculaires (néomycine, gentamycine)

LES ANTIBIOTIQUES POLYPEPTIDIQUES

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

1. Généralités

Les antibiotiques polypeptidiques sont :

- ❖ D'origine naturelle produits par des bactéries du genre *Bacillus* ou semi synthétiques
- ❖ Ont une structure polypeptidique cyclique
- ❖ Doués le plus souvent d'une activité bactéricide à spectre étroit

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

2. Etude pharmaceutique

2.1. structure générale

- Enchainement de 10 à 15 acides aminés
- 2 types de structure selon les dérivés :
 - structure polypeptidique cyclique : bacitracine, tyrothricine
 - structure polypeptidique cyclique associée à une courte chaîne linéaire peptidique et une chaîne alkyle: polymyxines

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

3. Origine

Les antibiotiques polypeptidiques naturels sont produits par des bactéries vraies (Eubactéries) du genre *Bacillus*.

❖ *Bacillus polymyxa* : **polymyxine**

❖ *Bacillus subtilis* : **bacitracine**

Ils sont préparés par fermentation, un seul dérivé de semi-synthèse, **la colistine méthane sulfonate de sodium**

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

5.2. Activité antibactérienne

5.2.1. spectre d'activité

- ❖ Spectre d'activité étroit (selon les composés),
- ❖ La bacithracine et la tyrothricine sont uniquement actives sur les BG+ ,
- ❖ Les polymyxines E (colistine) et B sont uniquement actives sur les BG- (*E. coli* et *Pseudomonas*)

5.2.2. mécanisme d'action

- ❖ ATB bactéricides,
- ❖ Les polymyxines agissent sur les phospholipides membranaires ,
- ❖ La tyrothricine et la bacitracine agissent en bloquant la biosynthèse de la paroi bactérienne

LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

5.2.3. Résistances

Les ATB polypeptidiques présentent l'énorme avantage sur la plupart des autres antibiotiques de pratiquement induire aucune antibiorésistance bactérienne.

Les seuls résistances connues sont de nature chromosomique

5.3. Effets secondaires et toxiques

❑ Le polymyxine c'est le groupe le plus toxique (néphrotoxicité)

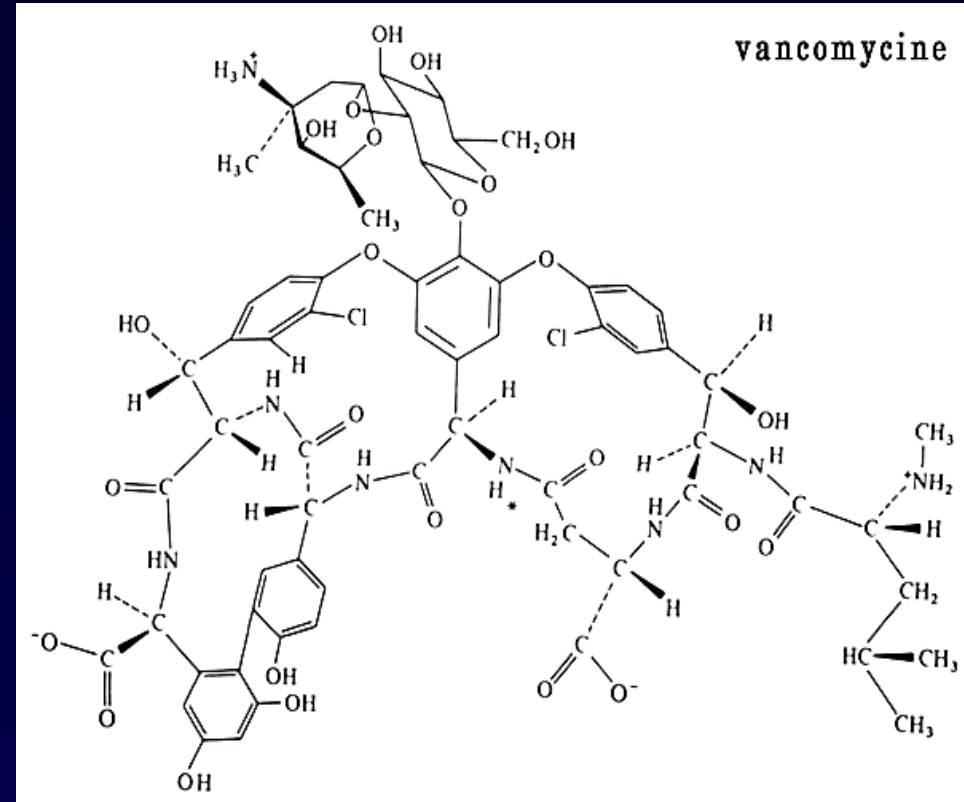
LES ANTIMICROBIENS

Les antibiotiques polypeptidiques

6. Etude thérapeutique

6.1. Indications

- ❖ Traitement curatif des maladies infectieuses bactériennes à germes Gram –
- ❖ La colistine ou son dérivé sont les seuls employés par voie parentérale dans des usages généraux, septicémies salmoneliques ou colibacillaires,
- ❖ Tous les autres composés ne sont employés que par voie locale pour les traitement d'infections locales :
 - des mammites (crèmes mammaires : polyxine B)
 - d'infections cutanées et oculaires (polyxine B)



LES ANTIMICROBIENS

Les Glycopeptides

- **Mode d'action:**
- Inhibent la synthèse de la paroi par inhibition de transglycosylation et de transpeptidation.
- **Spectre d'activité :** bactéries G⁺ (Grosses molécules ne pouvant pas transportées par les porines des bactéries Gram-)

LES TETRACYCLINES

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

Généralités

- ❑ ATB d'origine naturelle (genre *Streptomyces*), ou semi-synthétique
- ❑ Activité bactériostatique à spectre large sur les bactéries Gram+ et Gram-.

Importance

- ❑ Sont l'un des groupes les plus employés en médecine vétérinaire
- ❑ Large spectre d'activité
- ❑ Nombreuses indications et faible toxicité

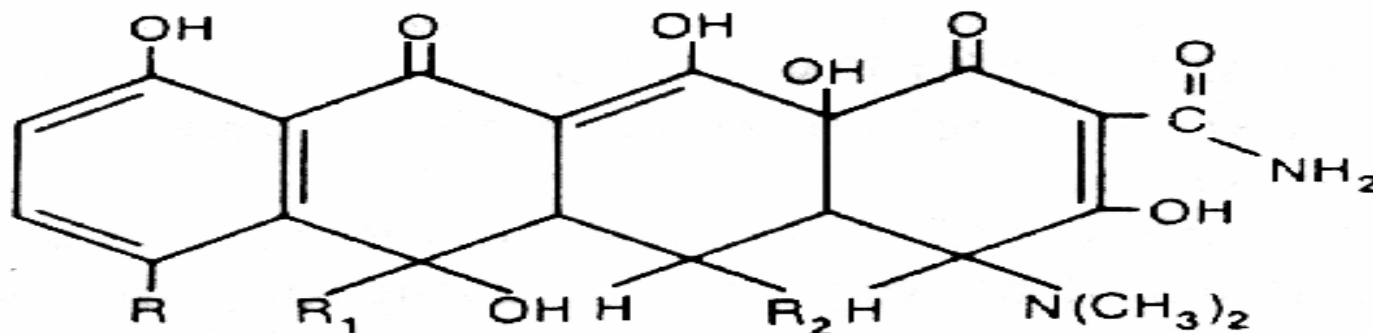
LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

1. Structure et classification

	R	R ₁	R ₂
Tetracycline	—H	—CH ₃	—H
Chlortetracycline	—Cl	—CH ₃	—H
Oxytetracycline	—H	—CH ₃	—OH
Demeclocycline	—Cl	—H	—H
Methacycline	—H	=CH ₂ *	—OH
Doxycycline	—H	—CH ₃	—OH
Minocycline	—N(CH ₃) ₂	—H	—H

*No hydroxyl at C6.



LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

1.2. classification

Ils sont classés selon leur origine et leur structure chimique;

Les 3 tétracyclines naturelles utilisées en médecine vétérinaire sont: la tétracycline, l'oxytétracycline et la chlortétracycline.

Un seul dérivé de semi-synthèse est utilisé en médecine vétérinaire: la doxycycline.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

2. Origine

- Les tétracyclines naturelles sont produites par des **Streptomyces**

Elles sont préparées par fermentation et résultent de la condensation de plusieurs groupements acétates.

- Les tétracyclines de semi-synthèse sont obtenues par modification très légères des composés naturels.

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4.2. Activité antibactérienne

4.2.1. spectre d'activité

- ❑ Elles possèdent un spectre d'activité large (Gram+ et Gram-)
- ❑ Actives sur les bactéries anaérobies, les mycoplasmes, les rickettsies et les leptospires
- ❑ Activité intéressante sur les amibes et les coccidies.

4.2.2. mécanisme d'action

- ❑ Se sont de ATB bactériostatiques
- ❑ Bloquent la biosynthèse des protéines bactériennes
- ❑ Fixation sur la sous unité 30s des ribosomes .

LES ANTIMICROBIENS

Les tétracyclines

4.3. Effets secondaires et toxiques

- Réactions d'intolérance locale et générale
- Troubles digestifs (entéro-colite dysentérique mortelle chez les chevaux)
- Néphrotoxocité: les solutions aqueuses d'oxytétracyclique périmées qui renferment des produits de dégradation néphrotoxiques : des épianhydrotétracyclines.
- Malformations dentaires: dyscoloration dentaire, malformation de l'émail.
- Malformations osseuses: malformation de la queue des chiots

LES PHÉNICOLÉS

Le chloramphénicol

LES ANTIMICROBIENS

Les phénicolés: Le chloramphénicol

1. Généralités

- ❖ D'origine naturelle produit par un micro-organisme du genre *Streptomyces*
- ❖ Possédant une structure simple, nitro-aromatique
- ❖ Activité antibiotique bactériostatique à spectre large .

LES ANTIMICROBIENS

Les phénicolés: Le chloramphénicol

3.2. Activité antibactérienne

3.2.1. spectre d'activité

- ❖ Le chloramphénicol possède un spectre d'activité large,
- ❖ Très actif sur les salmonelles, les mycoplasmes, les spirochètes, les chlamydies et les rickettsies.

3.2.2. mécanisme d'action

- ❖ C'est un ATB bactériostatique, agit en bloquant la biosynthèse protéique de la bactérie.

LES ANTIMICROBIENS

Les phénicolés: Le chloramphénicol

4. Etude thérapeutique

4.1. indications

- ❖ Infections pulmonaires, digestives notamment les salmonelloses et les colibacilloses,
- ❖ Infections urinaires,
- ❖ Mammites de la vache et de la brebis,
- ❖ Méningites et infections oculaires interne.
- ❖ Dans certains usages locaux qui devraient être évités (infections oculaires: conjonctivites, kératites)

LES MACROLIDES

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

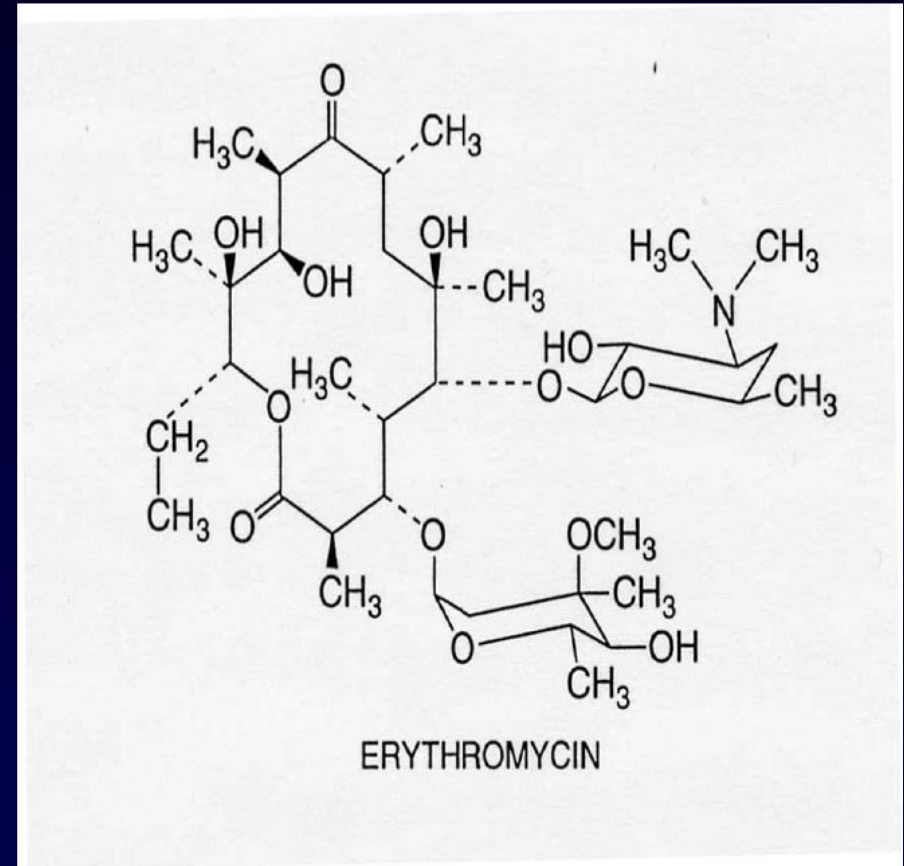
- ❖ D'origine naturelle produits par des micro-organismes du genre *Streptomyces*.
- ❖ Doués d'une activité antibiotique bactériostatique à spectre étroit (BG+).

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

1.2. structure

- constitués par un noyau central lactonique composé de 12 à 16 atomes de carbone, sur cette structure sont fixés des sucres.



LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

2.2. activité antibactérienne

2.2.1. spectre d'activité

Elles possèdent un spectre d'activité étroit dirigé exclusivement contre les bactéries à Gram +, actives aussi sur les mycoplasmes.

2.2.2. mécanisme d'action

Les macrolides sont des antibiotiques bactériostatiques, ils se fixent sur la sous-unité ribosomale 50S et inhibent la transpeptidation et la translocation et donc arrêtent la synthèse protéique.

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

2.3. effets secondaires et toxiques

Les macrolides possèdent une très faible toxicité dans la plupart des espèces animales, elles peuvent être responsables de quelques accidents :

- *Des intolérances locales au point d'injection
- *Des troubles digestives

LES ANTIMICROBIENS

Les macrolides

3. Etude thérapeutique

3.1. indications

- *infections pulmonaires à Gram+
- *mammites streptococciques et staphylococciques de la vache et la brebis.

LES SULFONAMIDES ANTIBACTERIENNES

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Généralités

On désigne sous le nom de sulfonamides antibactériennes:

- ❖ Un ensemble de composés organiques de synthèse,
- ❖ Doués d'une activité bactériostatique à spectre large ainsi que des propriétés anticoccidiennes.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Importance

Les sulfonamides constituent le groupe d'antibactériens de synthèse le plus ancien et le plus important par le nombre de ses représentants, se sont les premiers médicaments antibactériens véritablement efficaces.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

1. Etude pharmaceutique

1.1. origine

Ils sont entièrement préparés par synthèse.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

1.2. structure et classification

*structure

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

2.2. Activité antibactérienne

Spectre d'activité

Les sulfonamides possèdent un spectre d'activité large, certaines d'entre elles sont douées d'activité :

- * Antiprotozoaires sur les coccidies (sulfaguinoxaline, sulfadimidine, sulfaméthoxypyridazine),
- * Antimycosiques contre certains actinomycètes .

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Mécanisme d'action

Se sont des ATB bactériostatiques qui inhibe la synthèse des acides nucléiques en bloquant la biosynthèse des acides foliques.

Résistances

Les bactéries incapables de synthétiser leurs propres acides foliques, utilisant des acides préformés, sont donc naturellement résistantes aux sulfonamides.

Ces résistances acquises sont importantes, et sont croisées entre tous les représentants du groupe.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

Toxicité et effets défavorables

Globalement elles possèdent une faible toxicité, il s'agit surtout de néphrotoxicité.

LES ANTIMICROBIENS

Les sulfonamides antibactériennes

3. Etude thérapeutique

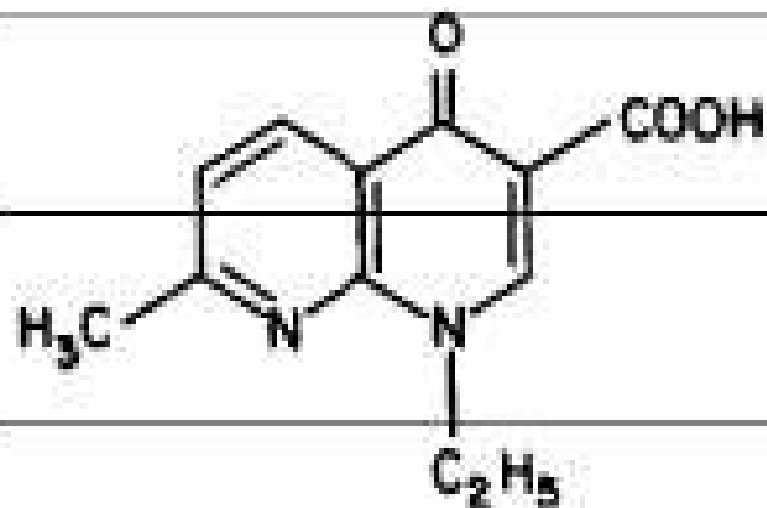
3.1. indications

Elles sont employées pour des fins préventifs et curatifs de nombreuses maladies bactériennes provoquées par des BG+ ou BG-.

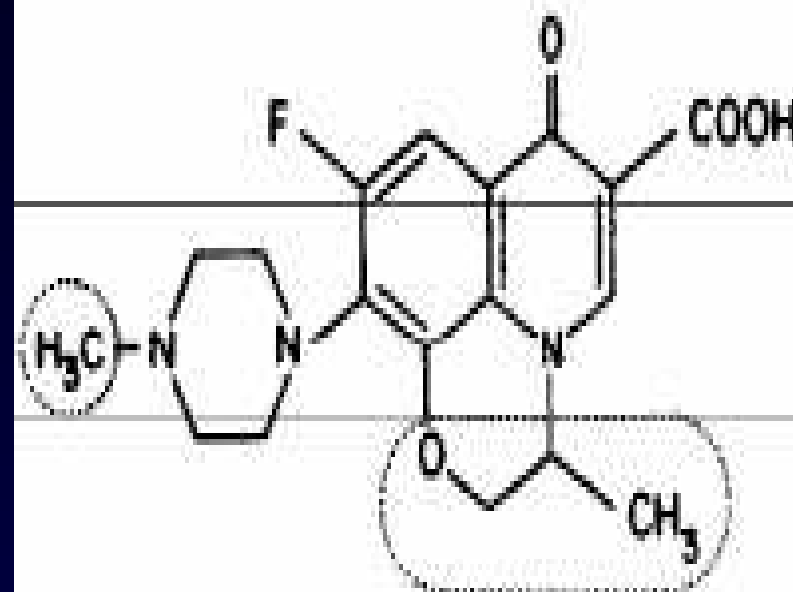
Usages généraux, septicémies, infections pulmonaires, métrites arthrites (pododermatite ou fourchet), l'actinobacillose, les coccidioses.

Les quinolones

- Anciennes quinolones(1ère génération): acide nalidixique, acide pipémidique.
- Fluoroquinolones(2egénération):
péfloxacin, ciprofloxacine, ofloxacine,
sparfloxacine, norfloxacine.
- Les dernières quinolones (3e génération) :
lévofloxacine, grépafoxacine, trovafloxacine.



NALIDIXIC ACID



OFLOXACIN

- **Mode d'action:** se fixent sur l'ADN gyrase(enzyme qui assure la superhélicité de l'ADN) et la topoisomérase IV et inhibent la réplication de l'ADN.

- Spectre:

Anciennes quinolones: entérobactéries surtout des infections urinaires. Fluoroquinolones: entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*, staphylocoque, gonocoque et Mycobactéries(sparfloxacin et ofloxacin).

Les dernières quinolones : plus actives sur les cocci Gram positif surtout pneumocoque et sur legionelle, chlamydia et mycoplasmes.

- Elles sont bactéricides très rapides, possèdent une bonne pénétration tissulaire(surtout l'os), agissent sur les bactéries au repos, ont une longue demi-vie, un effet postantibiotique prolongé et sont sensibles à l'effet inoculum.
- Effets indésirables: troubles neurologiques et lésions du cartilage, troubles du rythme cardiaque avec certaines quinolones de 3e génération.