

Groupes des substances actives

- ❖ Les antibiotiques
- ❖ Les antiseptiques
- ❖ Les hormones
- ❖ Les vitamines
- ❖ Les médiateurs chimiques

Les antibiotiques (ATB)

Qu'est ce qu'un antibiotique ?

- Substances capables d'inhiber spécifiquement la croissance de micro-organismes ou de les détruire.
- Substances chimiques produites par des micro-organismes ou obtenues par semi-synthèse ou synthèse chimique.
- On distingue : les antibiotiques bactériostatiques et les antibiotiques bactéricides.
- Un même ATB peut être bactériostatique à faible dose et bactéricide à dose plus élevée.

Les différentes indications

- **But curatif** : traitement d'une infection.
- **But prophylactique**: en prévention d'une infection (ATB à prescription chirurgicale).

Les voies principales d'élimination

- **Urinaire** : reins
- **Biliaire** : foie

Cibles bactériennes des ATB

- Un antibiotique doit se caractériser par une action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (hôte).
- Un antibiotique devra idéalement affecter une voie métabolique absente ou peu active chez les eucaryotes mais essentielle aux procaryotes, ou atteindre une cible spécifique aux procaryotes.
- En fonction de la cible pharmacologique des ATB, on peut distinguer :
 - Les ATB actifs sur la paroi bactérienne;
 - Les ATB actifs sur la membrane;
 - Les ATB actifs sur la synthèse protéique;
 - Les ATB actifs sur les acides nucléiques et leurs précurseurs;
 - Les ATB inhibiteurs des voies métaboliques.

❖ **Antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne:**

Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de cette paroi (les β -lactames, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi).

❖ **Antibiotiques actifs sur la membrane:**

L'antibiotique possède des propriétés de surfactant qui lui permettent de s'insérer dans les phospholipides de la membrane externe. Ce qui perturbe la perméabilité membranaire qui augmente de façon anormale ce qui entraîne sa destruction (exp : polymyxines).

❖ **Antibiotiques actifs sur la synthèse protéique:**

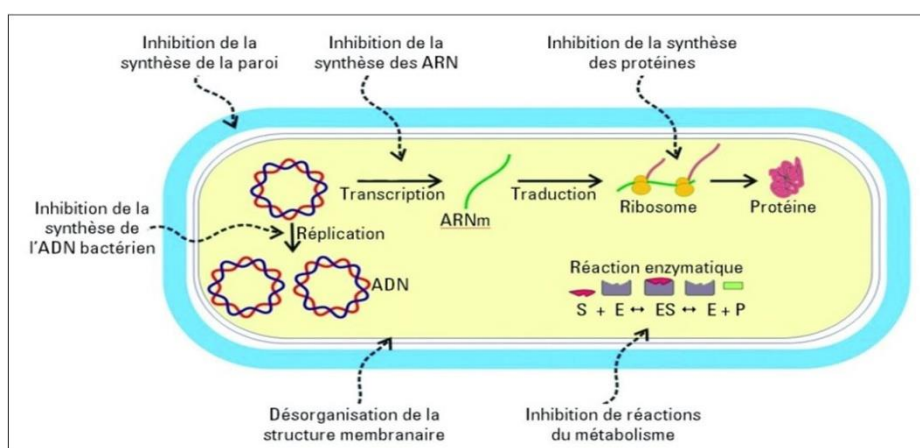
Agissent en interférant avec la synthèse protéiques bactérienne et l'une des trois étapes de la traduction (l'initiation, l'élongation et la traduction)

❖ **Antibiotiques actifs sur le métabolisme des acides nucléiques et sur leurs précurseurs:**

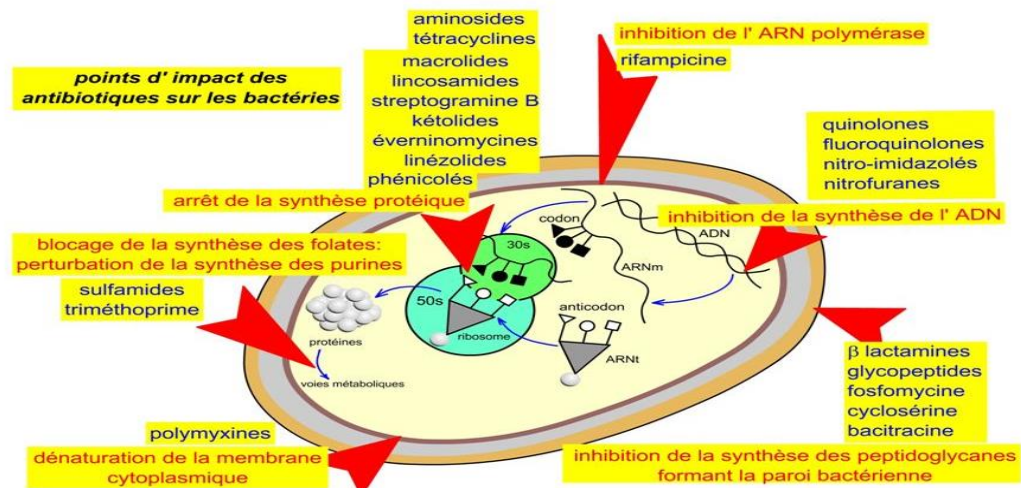
On distinguera les antibiotiques actifs d'une part sur la synthèse des ARN, et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs (action par inhibition de l'ARN polymérase (ansamycines) ou par l'inhibition de l'ADN-gyrase (quinolones)).

❖ **Antibiotiques inhibiteurs de voies métaboliques:**

Chez les procaryotes, le métabolisme procède des voies très variées car ils ont acquis une capacité d'adaptation dans des milieux nutritifs et des conditions de survie très différentes des eucaryotes. Malgré ce fait, le nombre de molécules d'antibiotiques agissant au niveau des voies métaboliques est très réduit.



Mécanismes d'action des antibiotiques



Exemples des mécanismes d'action de certains antibiotiques

Conditions d'action des antibiotiques

- L'antibiotique doit avoir une cible spécifique;
- L'antibiotique doit atteindre la cible (pour cela, il doit traverser la paroi, ne pas être dégradé ou rejeté et être en concentration suffisante au niveau de la cible).
- La cible doit être apte à interagir avec l'antibiotique.

Critères de choix d'un antibiotique dans le traitement des infections bactériennes

- **Bactériologique**: type de bactérie en cause d'après les données cliniques, CMI, ABG.
- **Pharmacologique**: efficacité de l'antibiotique au site de l'infection.
- **Individuel**: âge, maladies ou traitements associés, etc...
- **Toxicologique**: Choisir la molécule la moins toxique, prendre en compte la possibilité d'interférences médicamenteuses.
- **Ecologique**: Eviter l'émergence de bactéries résistantes, le déséquilibre de la flore, cutanée...
- **Economique**: Choisir l'antibiotique le moins coûteux.

- Décider du choix de la thérapie: monothérapie ou association d'antibiotiques.

Catégories cliniques des souches bactériennes

Sensibles : celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est forte dans le cas d'un traitement par voie systémique avec la posologie thérapeutique.

Intermédiaires : celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible (association avec autre ATB à envisager ou augmentation de la posologie).

Résistantes : Celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quel que soit le type de traitement.

La durée du traitement

- Généralement de 5 à 10 jours.
- En mono ou multidose.
- Selon la pathologie une bi ou trithérapie peut être envisagée.

L'association d'ATB

objectifs:

- Obtenir un effet bactéricide maximal
- Prévenir l'émergence de mutants résistants
- Traiter une infection poly microbienne

✚ **Effet synergique:** effet (A+B) > effet A + effet B

✚ **Effet additif :** effet (A+B) = effet A + effet B

✚ **Effet indifférent:** effet (A+B) = effet A ou effet B

✚ **Effet antagoniste:** effet (A+B) < effet A ou effet B

Les paramètres d'activités d'un AB

- Le spectre d'activité
- La concentration minimale inhibitrice (CMI)
- La concentration minimale bactéricide (CMB)
- Le temps utile à un ATB pour agir.

Le spectre d'activité: est l'ensemble des germes sur lesquels un ATB exerce son action bactériostatique ou bactéricide. Il traduit l'activité de cet ATB. On parle de spectre : très large, large, moyen et étroit.

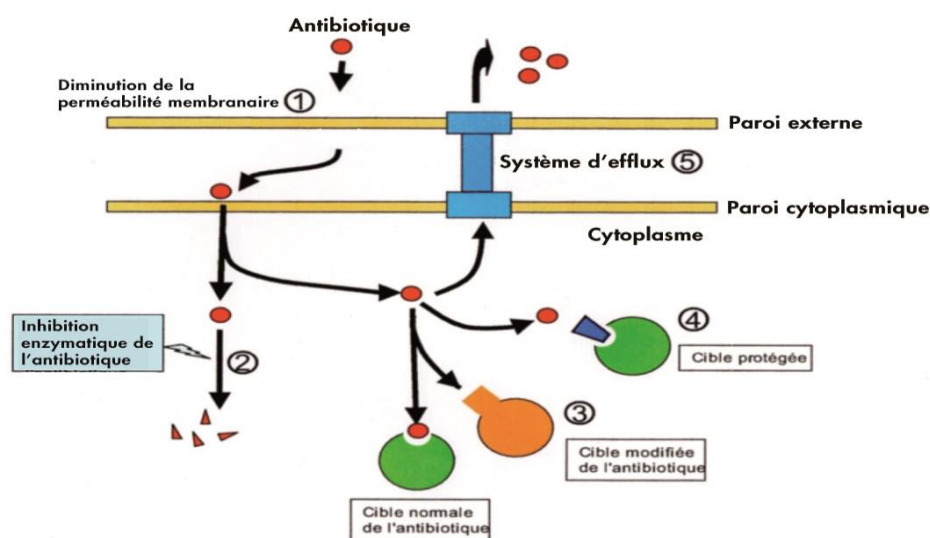
La concentration minimale inhibitrice (CMI): la plus faible concentration d'ATB permettant d'inhiber (bactériostase) totalement la multiplication bactérienne après 18 à 24 h de contact à 37°C.

La concentration minimale bactéricide (CMB) : la plus faible concentration d'antibiotique permettant de détruire 99,9 % de bactérie après 18 à 24 h de contact avec l'ATB.

Le temps utile à un ATB pour agir.

- **Antibiogramme:** permet de définir si une bactérie résiste à un antibiotique particulier.

Modalités de résistance chez la bactérie



- (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.

Mécanismes de résistance aux antibiotiques

Les antiseptiques

Historique

Les antiseptiques ont été utilisés pour la première fois en 1750 pour qualifier une substance capable de prévenir la détérioration de la matière organique.

Au milieu du XXI^{ème} siècle, le terme est employé pour qualifier des produits capables de détruire les microbes pathogènes.

Quelques définitions

Lorsqu'on parle d'antiseptiques, il faut savoir distinguer quelques définitions, telles : antiseptie, antiseptique, asepsie, désinfection.

Antiseptie:

Opération au résultat momentané permettant au niveau des tissus vivants, dans la limite de leur tolérance, d'éliminer ou de tuer les micro-organismes et/ou d'inactiver les virus, en fonction des objectifs fixés. Le résultat de cette opération est limité aux micro-organismes et/ou virus présents au moment de l'opération"

Antiseptique:

Préparations ayant la propriété d'éliminer ou de tuer les microorganismes ou d'inactiver les virus sur des tissus vivants (peau saine, muqueuses, plaies). Les préparations antiseptiques sont présentées dans leur forme d'utilisation et sont utilisées telles quelles sauf exception justifiée et autorisée. Elles présentent une activité antibactérienne, antifongique, antivirale.

La destination d'emploi des préparations antiseptiques est précisée : peau saine, muqueuses, plaies, ainsi que la durée d'application nécessaire à l'obtention de l'activité.

En fonction de l'indication, l'inactivation par d'éventuelles "substances interférentes" ainsi que les incompatibilités sont indiquées.

Elles n'altèrent pas les tissus sur lesquels elles sont placées (tolérance).

Asepsie:

Ensemble des mesures propres à empêcher tout apport exogène de micro-organismes ou de virus.

Désinfection:

Opération d'élimination volontaire et momentanée de certains germes, de manière à prévenir une infection ou le risque d'infection par des microorganismes ou virus pathogènes et/ ou indésirables.

Elle s'exerce au niveau des tissus vivants ou des milieux inertes.

Remarque:

- Un antiseptique est destiné à l'usage externe ou par contact. Son but est curatif (antisepsie des plaies).
- Le but de la désinfection est préventif (désinfection d'une peau saine).

Modes d'action des antiseptiques

Les antiseptiques sont capables de:

- inhiber la croissance des micro-organismes (bactériostase, fongistase, virustase).
- avoir une action létale (bactéricidie, fongicidie, virucidie, sporicidie).
- certains antiseptiques présentent ces deux modes d'action en fonction des doses.
- d'autres ont toujours une action létale ou toujours une action bactériostatique ou fongistatique quelle que soit la concentration utilisée.

Les antibiotiques agissent en provoquant des:

- atteintes membranaires ;
- blocages des enzymes, des protéines, ect ... ;
- Coagulation des constituants intracellulaires.

Quelques exemples:

- ❖ **Produits chlorés:** agissent en détruisant les protéines au niveau membranaire et chromosomique.
- ❖ **Produits iodés:** agissent par destruction des protéines enzymatiques et membranaires.
- ❖ **Biguanides:** à faible dose, ils causent la destruction de la membrane plasmique. A forte dose, ils causent une précipitation des protéines et acides nucléiques.

Principales familles des antiseptiques

- **Les antiseptiques majeurs** (exp : dérivés iodés, dérivés chlorés, les alcools).
- **Les antiseptiques intermédiaires et les antiseptiques mineurs** (Ammonium quaternaires, acide borique, acide salicylique, dérivés métallique).

- **Les antiseptiques à déconseiller** (dérivés mercuriels).
- **Les produits considérés à tort comme antiseptiques** (peroxyde d'hydrogène, colorant, ether).

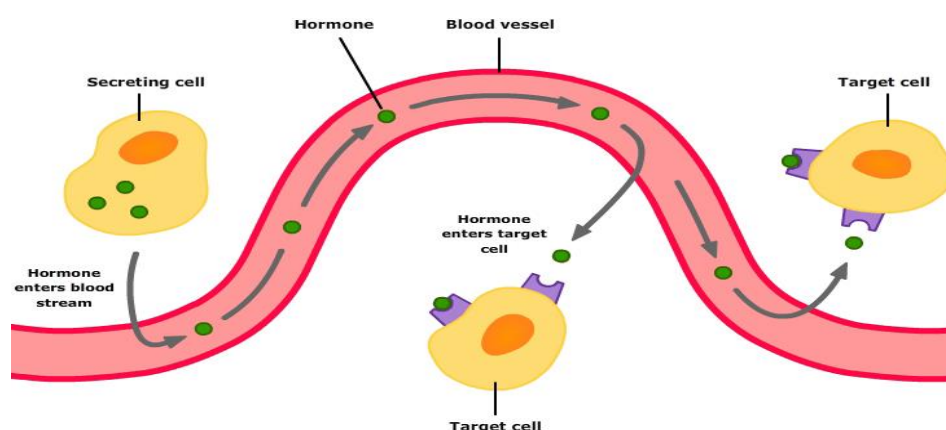
Facteurs influençant l'activité des antiseptiques

- Concentration du produit
- Temps de contact
- Température
- pH
- Présence de fluides ou autres matières biologiques
- Présence du savon

Les hormones

Définition

Hormone (du grec hormao: stimuler, exciter) est une substance sécrétée dans le sang par une glande endocrine et agissant de façon spécifique (liaison hormone-récepteur) sur des cellules cibles situées à distance de cette glande (tissus cibles). Les hormones sont des régulateurs physiologiques.



Mode d'action des hormones

Traitement des maladies perturbant les hormones

Objectif : Corriger les anomalies de fonctionnement des glandes endocrines et obtenir un retour à des taux normaux des hormones dans le sang. Une posologie adaptée permet une amélioration progressive et durable de la qualité de vie et fait disparaître les symptômes associés aux troubles hormonaux. L'arrêt du médicament entraîne le retour des symptômes.

- Les effets indésirables dépendent des molécules prescrites, des médicaments associés et des prises du médicament (régulières ou non).

Selon le mécanisme d'action, on distingue:

- Les médicaments de substitution;
- Les médicaments de stimulation;
- Les médicaments à visée symptomatique;
- Les médicaments freinateurs.

Médicaments de substitution: remplacent une substance nécessaire à l'organisme pour compenser un déficit hormonal afin de rétablir la situation physiologique normale: les médicaments de substitution se substituent physiologiquement aux hormones déficitaires

Médicaments de stimulation / potentialisation: Quand la production par l'organisme est insuffisante ou instable, un traitement stimulant qui consiste à remplacer une substance nécessaire à l'organisme par une autre est prescrit afin de corriger le désordre.

Médicaments à visée symptomatique: sont des molécules chimiques ou naturelles destinées à corriger les troubles hormonaux : dans le cas de désordres hormonaux, ces médicaments sont prescrits jusqu'à correction des troubles.

Les vitamines

Définition

Un ensemble de substances organiques, sans valeur énergétique propre, de faible poids moléculaire, actives à très faible dose et indispensables à la vie. L'organisme est incapable de les synthétiser (pour certaines: pas en quantités suffisantes). Treize substances répondent à cette définition. Il s'agit d'un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes.

Leur classification repose sur leur solubilité. On distingue les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles:

- Les vitamines hydrosolubles (**Vitamine C, Vitamines du groupe B**)
- Les vitamines liposolubles (**Vitamine A, Vitamine D, Vitamine K, Vitamine E**)

Rôle des vitamines dans l'organisme

- Fonction coenzymatique
- Rôle antioxydant : protègent contre l'oxydation
- Stabilisation des membranes
- Fonction de type hormonale
- Stimulation des défenses immunitaires

Physiopathologie

La constitution d'une carence passe par plusieurs étapes :

- diminution des réserves (diminution progressive du pool de l'organisme, il n'existe pas de signes cliniques ou biologiques) ;
- apparition de signes biologiques (par exemple diminution d'une activité enzymatique) ;
- apparition de manifestations cliniques: apparition de lésions anatomo-cliniques irréversibles.

Carence vitaminique

- Il y a carence vitaminique lorsque l'apport alimentaire en vitamines est pratiquement inexistant,
- Il y a subcarence lorsque cet apport est faible

- Les carences en vitamines ont des étiologie diverses:
 - ✓ La carence d'apport : alimentation pauvre en une ou plusieurs vitamines;
 - ✓ La carence d'absorption: mauvaise absorption intestinale, absence de la bile,...
 - ✓ La carence d'utilisation s'observe lors de certaines maladies;
 - ✓ La carence liée à l'augmentation des besoin s'observe pendant la croissance, la grossesse, la lactation, traitements médicaux, grands efforts physiques ou augmentation de l'élimination.
- Les carences vitaminiques peuvent être isolées, multiples ou associés à d'autres carences, notamment, en oligoéléments.

Les médiateurs chimiques

Définition

Mécanismes de défense de l'organisme en réponse à la pénétration de microorganismes et à la présence de cellules tumorales ou étrangères.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Les causes d'une inflammation peuvent être multiples (contamination via un pathogène, des agents physiques, chimiques ou des corps étrangers, des défauts de vascularisation, anomalies dysimmunitaire).

L'inflammation peut avoir une évolution néfaste:

- ✓ l'agressivité de l'agent pathogène;
- ✓ la persistance dans l'organisme ;
- ✓ le siège de l'inflammation;
- ✓ les anomalies des régulations de la réponse inflammatoire; x
- ✓ ou par les anomalies quantitatives ou qualitatives des cellules intervenant dans l'inflammation.

Phases de l' inflammation

- **phase initiale** (Réaction vasculo-exsudative) vasodilatation locale et augmentation de la perméabilité capillaire.
- **phase cellulaire** avec une infiltration de cellules phagocytaires.
- **phase réparatrice**, avec régénération tissulaire et prolifération de fibroblastes

L'inflammation fait intervenir plusieurs facteurs:

- Des cellules;
- Des vaisseaux;
- Des modifications de la matrice extracellulaire;
- De nombreux médiateurs chimiques qui peuvent modifier ou entretenir l'inflammation et sont soit:
 - Pro-inflammatoires
 - anti-inflammatoires
 -

Les médiateurs chimiques

Substances provenant du plasma ou des cellules et intervenant dans tous les stades de l'inflammation. Il existe:

Médiateurs d'origine plasmatique présents dans le plasma sous forme de précurseurs qui doivent être activés (par protéolyse) pour acquérir leurs propriétés.

Médiateurs d'origine cellulaire qui sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (le stimulus inflammatoire entraîne la dégranulation). Soit: synthétisés de novo.

Les médiateurs exercent leur action en se fixant à des récepteurs membranaires des cellules cibles:

- ✓ Ils provoquent des réactions en cascades.
- ✓ Un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs par les cellules cibles et qui agissent de façon synergique ou antagoniste.
- ✓ l'activation de divers médiateurs peut se répéter au cours du processus inflammatoire, entraînant des mécanismes d'amplification ou de résistance à l'action médiatrice initiale.
- ✓ La régulation du déroulement de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs sont rapidement inactivés par un ou plusieurs inhibiteurs.

Tableau présentant quelques médiateurs chimiques

Histamine	Amine stockée dans les granules des mastocytes	Molécule vasoactive(modifie le calibre des vaisseaux : vasodilatation, vasoconstriction)
Prostaglandines	Médiateurs lipidiques formés à la suite de l'activation des mastocytes.	Impliqués dans la vasodilatation. Augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux et la température de référence dans l'hypothalamus.
Cytokines	Médiateurs libérés par les mastocytes et les macrophages.	Augmentent le recrutement et la production des cellules et molécules de l'immunité.

L'histamine est un médiateur chimique qui provoque des réactions allergiques caractérisées par la bronchoconstriction, vasodilatation, hypotension, rougeur, chaleur, douleur.

Au niveau de l'organisme humain, deux types de récepteurs histaminiques existent:

- Récepteur H1: peau, voies nasales et respiratoires.
- Récepteur H2: paroi de l'estomac, glandes salivaires, glandes lacrymales, épiderme.

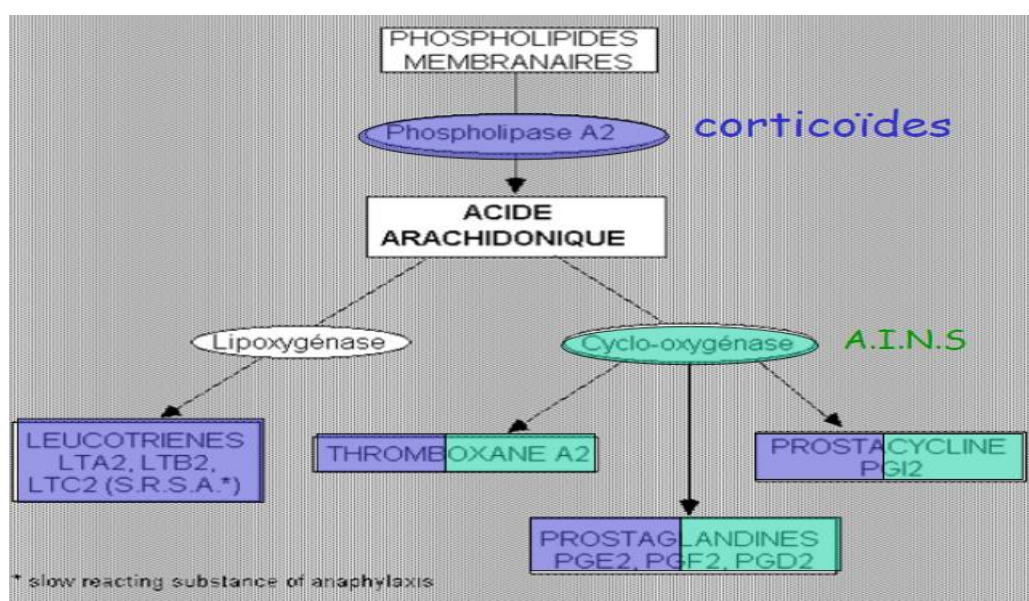
Les antihistaminiques: substances antagonistes compétitives à l'histamine. Ils occupent les récepteurs de l'histamine pour contrer (empêcher) ses effets.

Les médicaments anti-inflammatoires: deux grandes catégories de médicaments anti-inflammatoires existent:

- Les dérivés glucocorticoïdes (corticoïdes)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S)

Ils agissent sur la synthèse des dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes):

- Les corticoïdes inhibent la phospholipase A2 (inhibent, donc, les deux voies métaboliques de l'acide arachidonique).
- Les A.I.N.S bloquent la cyclo-oxygénase.



Synthèse des dérivés de l'acide arachidonique et mode d'action des corticoïdes et des A.I.N.S

L'acide arachidonique provient de l'hydrolyse des phospholipides membranaires par la phospholipase A2. Il existe 4 types d'eicosanoïdes: les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes.

La synthèse des prostanoides (Les prostaglandines, les prostacyclines et les thromboxanes) est catalysée par une cyclooxygénase (COX) alors que celle des leucotriènes par une lipoxygénase.

Ce sont des immunomodulateurs locaux et des médiateurs de l'allergie et de l'inflammation. Les métabolites de l'acide arachidonique sont des médiateurs majeurs dans l'immunité innée et adaptative.

- ✓ Les leucotriènes agissent comme vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs et augmentent la perméabilité vasculaire.
- ✓ Les prostaglandines jouent un rôle dans la vasodilatation, l'hyperperméabilité vasculaire, le chimiotactisme, la douleur et la fièvre.
- ✓ Les thromboxanes sont des cytokines à effet vasoconstricteur, forment des agrégats plaquettaires, aident à la coagulation sanguine et à la formation des thrombus ou caillot sanguin.
- ✓ Les prostacyclines sont des antiagrégants plaquettaires et ont une action vasodilatatrice.