

# LES ANTIBIOTIQUES OU AGENTS CHIMIOThERAPEUTIQUES

Biblio : Microbio générale (Leclerc ...)  
Antibiotiques (Eberlin)

## **Introduction : Historique de la chimiothérapie:**

La chimiothérapie débute au début des années 1900. A cette époque, on utilisait des substances chimiques de synthèse appelées sulfamides. Ehrlich déclarait déjà en 1909 « pour être utilisable par voie générale, dans le traitement des maladies infectieuses, une substance doit être nuisible pour le micro-organisme parasite mais inoffensive pour les cellules hôtes ».

En 1929, Flemming fit une observation qui allait bouleverser l'évolution de la bactériologie. Sur une boîte de Pétri ensemencée avec des *Staphylococcus*, il remarqua que la présence de quelques thalles d'une moisissure du genre *Penicillium* avait provoqué une inhibition de la croissance des bactéries. Il en déduisit que ce champignon sécrétait une substance bactériostatique susceptible d'être utilisée en thérapeutique. Après une dizaine d'années de travail, il parvint à isoler le principe actif responsable de cet effet et l'appella pénicilline.

La guerre 39-45 démontra les effets spectaculaires de la pénicilline en infectiologie. Et c'est entre 1939 et 1959 que les principaux antibiotiques utilisés encore aujourd'hui ont été découverts à partir de culture de micro-organismes. La majorité des maladies infectieuses ont pu être maîtrisées et vaincues par les antibiotiques.

Depuis 1965, les antibiotiques semi-synthétiques ont fait leur apparition, notamment dans la famille des  $\beta$ -lactamines, à laquelle appartient la pénicilline.

**Définition:** Un antibiotique est :

- une substance d'origine biologique ou synthétique
- actif à faible concentration
- pouvant inhiber la croissance ou détruire certains micro-organismes
- susceptible d'être administré par voie générale car il est peu toxique pour les organismes supérieurs
- capable d'agir de façon spécifique sur une étape essentielle du métabolisme de sa cible

# 1. Classification

## 1) Selon le spectre d'activité :

On appelle spectre d'activité d'un antibiotique l'ensemble des micro-organismes sur lesquels cet antibiotique est actif.

En fonction du type des micro-organismes ciblés, on parlera d'antibiotiques antibactériens, antifongiques, antiviraux ou antiprotozoaires.

Mais au sein de ces différentes activités, on distingue :

les antibiotiques à large spectre d'action (sont actifs sur de nombreux genres et espèces différentes)

les antibiotiques à spectre étroit (sont actifs que sur quelques espèces)

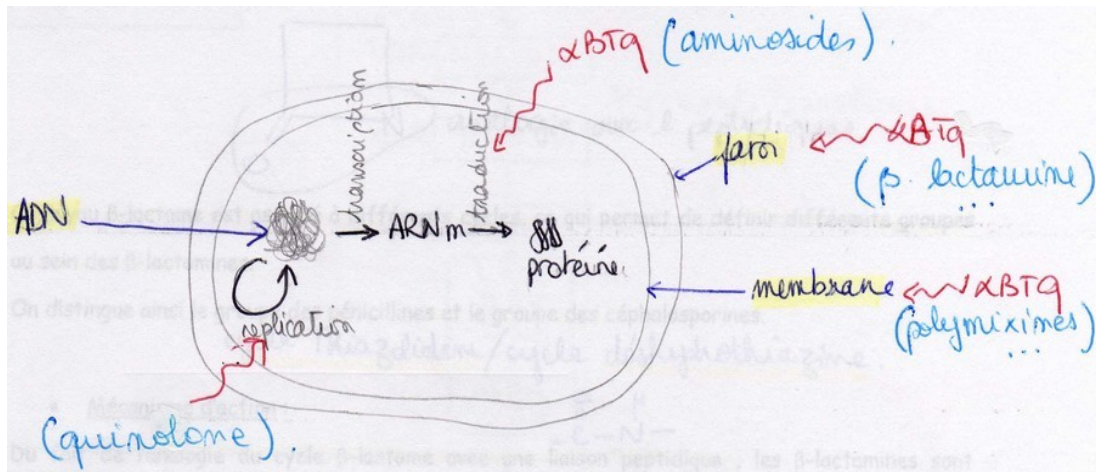
## 2) Selon la nature chimique de l'antibiotique :

Type d'antibiotique	Nom	Micro-organisme et date de découverte
acide aminé	Cyclosérine	Streptomyces orchidaceus
aminocyclitol	Spectinomycine	Streptomyces spectabilis
aminoglycoside	Gentamycine	Micromonospora purpurea
aminoglycoside	Kanamycine	Streptomyces kanamyceticus
aminoglycoside	Néomycine	Streptomyces fradiae
aminoglycoside	Paromomycine	Streptomyces rimosus
aminoglycoside	Streptomycine	Streptomyces griseus (1947)
aminoglycoside	Tobramycine	Streptomyces tenebrarius
bétalactamine	Pénicilline G X	Penicillium chrysogenum ou notatum (1928)
bétalactamine	Acide clavulanique	Streptomyces clavuligerus
céphalosporine	Céphalosporine C	Cephalosporium acremonium
divers	Cycloheximide	Streptomyces griseus
divers	Mitomycine C	Streptomyces caespitosus
divers	Novobiocine	Streptomyces niveus
divers	Rifamycine	Nocardia mediterranei
glycopeptide	Vancomycine	Streptomyces orientalis
macroïde	Erythromycine	Streptomyces erythreus (1952)
macrolide	Josamycine	Streptomyces narbonensis (1967)
macroïde	Oléandomycine	Streptomyces antibioticus (1954)
macroïde	Spiramycine	Streptomyces ambofaciens (1954)
peptide	Amphotéricine B	Streptomyces canus
peptide	Bactracine	Bacillus subtilis (1945)
peptide	Cactinomycine	Streptomyces chrysomachus
peptide	Colistine Y	Bacillus colistinus
peptide	Gramicidine A	Bacillus brevis (1939)
peptide	Polymyxine B	Bacillus polymyxa (1947)
peptide	Tyrosine	Bacillus brevis (1939)
peptide	Virginiamycine	Streptomyces virginiae
phénolés	Chloramphénicol	Streptomyces venezuelae (1947)
polyène	Amphotéricine B	Streptomyces nodosus
polyène	Fungimycine	Streptomyces coelicolor var aminophilus
spirolactone	Griséofulvine	Penicillium griseofulvum
stéroïde	Acide fusidique	Fusidium coelcineum
tétracyclines	Chlortétracycline	Streptomyces aureofaciens (1947)

# 2. Mode d'action des antibiotiques antibactériens

## 1) Les différentes cibles possibles

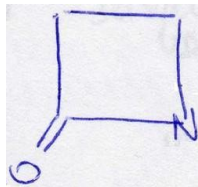
Pour être toxiques envers les bactéries sans altérer le métabolisme Eucaryote, les antibiotiques doivent agir sur des cibles spécifiques des Procaryotes.



## 2) Action sur la synthèse de la paroi :

Les principaux antibiotiques actifs sur la paroi appartiennent à la famille des  $\beta$ -lactamines.

**Structure des  $\beta$ -lactamines:** La famille des  $\beta$ -lactamines se caractérise par la présence d'un cycle  $\beta$ -lactame.



Ce noyau  $\beta$ -lactame est associé à différents cycles, ce qui permet de définir différents groupes au sein des  $\beta$ -lactamines.

On distingue ainsi le groupe des pénicillines et le groupe des céphalosporines.

**Mécanisme d'action:** Du fait de l'analogie du cycle  $\beta$ -lactame avec une liaison peptidique, les  $\beta$ -lactamines sont capables d'interagir avec les enzymes responsables des liaisons entre les acides aminés lors de la synthèse du peptidoglycane.

Ces antibiotiques agissent donc comme des inhibiteurs de la synthèse de la paroi. Les bactéries sont ainsi fragilisées et peuvent finir par éclater (= action bactéricide).

### Remarques:

- les  $\beta$ -lactamines agissent seulement sur les dermes en croissance
- les  $\beta$ -lactamines sont non toxiques pour l'organisme humain (il existe parfois des allergies).
- la famille des  $\beta$ -lactamines comprend un très grand nombre d'antibiotiques car en plus des antibiotiques naturels, les hommes ont développé de nombreux variants par semi-synthèse. Ceci a été fait dans le but d'élargir le spectre d'action de ces antibiotiques (d'abord principalement actifs sur les bactéries Gram (+)) et de contourner les phénomènes de résistance.

On trouve ainsi des céphalosporines de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>de</sup>, 3<sup>ème</sup> et même 4<sup>ème</sup> génération.

### **Autres antibiotiques agissant sur la synthèse de la paroi:**

Fosfomycine

D-Cyclosporine (inhibe la racémase)

Bacitracine (inhibe le passage au travers de la membrane)

Clycopeptide (ne traverse pas la membrane, reste dans le périplasma, affinité chimique se lie aux dimères du D-Ala ce qui bloque la réticulation du peptidoglycane).

### 3) Action sur la membrane:

**Polymixines:** oligopeptides (environ 10 AA), possèdent une structure particulière en tige et boucle (comme un P). Au niveau de la tige, il y a des AA hydrophobes ce qui lui permet de s'insérer au niveau des membranes. Au niveau de la boucle, il y a un encombrement stérique qui désorganise les membrane. Il n'y a pas d'affinité pour la phosphatidylcholine donc il n'y a pas de toxicité pour les Eucaryotes. Possible action synergique avec d'autres antibiotiques qui doivent eux rentrer dans les cellules.

#### **Gramicidines**

**Valinomycine** => présentent une toxicité vis à vis des cellules Eucaryotes donc pas d'application médicale!

**Gramicidines:** antibiotique avec une structure en hélice qui forme des pores dans la membrane ce qui détruit le déséquilibre ionique et ce qui entraîne le lyse cellulaire.

**Valinomycine:** antibiotique qui se comporte comme des coques autour des ions  $K^+$ .  $K^+$  étant hydrophobes travers le membrane ce qui entraîne un déséquilibre ionique et donc mort des cellules.

### 4) Action sur la traduction:

Les bactéries possèdent des ribosomes mais plus petits que ceux des Eucaryotes, et ils ont une constitution différente ce qui peut entraîner des effets spécifiques.

**Aminosides:** sucres aminés. Ils sont capables de former des complexes avec la sous unité 30s ce qui bloque la traduction, bloque la réplication et entraîne une aération rapide de la membrane. Ils sont donc bactéricides à large spectre. Souvent utilisés en hôpital. Mais il existe une certaine toxicité, ils ne peuvent pas passer par la voie digestive, donc on les fait passer par la voie veineuse. La toxicité s'exprime au niveau des reins, mais également au niveau de la cochlée (centre d'équilibre au niveau de l'oreille interne).

**Rmq:** certains germes ont une résistance naturelle car ils ne peuvent pas les ingérer. Ces antibiotiques nécessitent un transfert actif au sein de la chaîne respiratoire. Donc les bactéries anaérobies sont résistantes.

**Tétracyclines:** cycles juxtaposés. Elles interagissent avec la sous unité 30s. Elles diffusent très bien à travers la membrane, même des Eucaryotes donc peuvent cibler les germes intracellulaires tels que Chlamidia (MST) ou Brucella. Par contre elles sont moins efficace, cad bactériostatiques plutôt que bactéricides.

**Phénicols:** cf « chloramphénicols », large spectre, inhibe les bactéries car se fixe au niveau des le sous unité 50s ce qui bloque la traduction. Utilisé dans le domaine médical car agit sur l'hématopoïèse (synthèse des molécules du sang). A long terme: aplasie médullaire (mort des cellules souches, cad de la moelle osseuse).

**Macrolides:** énormes cycles, action sur les sous unités 50s. Effet bactériostatique, spectre relativement large (à part les bacilles G(-)). bonne tolérance cad faible toxicité.

### 5) Action sur les acides nucléiques:

**Ansamycines** (= Rifamycines) c'est l'anse peptidique qui agit sur l'ARNp. Il inhibe donc la traduction.

Les autres antibiotiques cibles les Gyrase, par exemples les Quinolones qui empêche l'ADN de se recouper, il y a donc un effet bactéricide par destruction de l'ADN (A ne pas utiliser avec des antibiotiques agissant sur le synthèse des protéines car actions antagonistes).

## **Conclusion**

Les antibiotiques ont des cibles variées, spécifiques des bactéries, qui conduisent à des actions bactériostatiques ou bactéricides. Ceci peut également être fonction de la concentration en antibiotique auquel la culture bactérienne est soumise (cf cours sur la résistance aux antibiotiques - III).

Pour augmenter l'activité des antibiotiques, on peut les associer entre eux (ex : association de polymyxines qui désorganisent les membranes avec des aminosides qui ont besoin de *pénétrer* dans la cellule pour être efficaces).

Malgré le grand nombre d'antibiotiques disponibles, l'antibiothérapie reste une démarche délicate car les bactéries développent de plus en plus de résistances à ces antibiotiques.