

ANTIBIOTIQUES

GENERALITES

Les antibiotiques sont des substances chimiques, qui empêchent la multiplication des bactéries ; Ils ont une toxicité sélectivement dirigée contre les bactéries, mais cette toxicité existe aussi, bien que moindre, pour les cellules de l'organisme humain; ils exercent leur action en des points précis (cibles) de certaines des chaînes métaboliques des bactéries ; ils provoquent leurs effets à faibles concentration (mg/l) et relativement lentement (heures). Les antibiotiques peuvent être d'origine naturelle, ou hémi-synthétique, ou purement synthétique. Ils sont soumis dans l'organisme humain à un ensemble de processus d'absorption, de diffusion et d'élimination : pharmacocinétique ; cet ensemble de processus confère des caractéristiques pharmaco-cinétiques (pic sérique, temps de $\frac{1}{2}$ vie, voie d'élimination, etc...) particulières à chacun des antibiotiques.

Un antibiotique a un spectre d'activité théorique (naturel) : avant tout emploi en thérapeutique il est d'une part actif sur un ensemble d'espèces bactériennes (souches sauvages sensibles) et d'autre part inactif sur un certain nombre d'espèces (souches sauvages résistantes) ; tous les antibiotiques n'ont pas le même spectre d'activité théorique : certains agissent sur un grand nombre d'espèces bactériennes , leur spectre est dit « large » ; d'autres agissent sur un nombre restreint d'espèces bactériennes , leur spectre est dit « étroit ». Au cours de leur utilisation les antibiotiques sélectionnent les souches bactériennes qui leur sont résistantes : les unes leur sont naturellement résistantes (souches sauvages résistantes naturelles des espèces naturellement résistantes) et les autres leur sont devenues résistantes secondairement par acquisition de gènes de résistance (souches résistantes acquises) à la suite de modifications de leur génome par mutation ou transfert de gènes ; cet effet sélectif modifie le spectre d'activité des antibiotiques : le spectre d'activité théorique d'un antibiotique est remplacé au cours des années par un spectre d'activité actualisé (celui qui est effectif au moment de la prescription) ; Chaque antibiotique est désigné par deux sortes de noms : celui de la détermination commune internationale (unique) et celui de(s) la spécialité(s) commerciale(s) (plusieurs noms commerciaux sont possibles pour une même dénomination commune internationale).

Les antibiotiques sont répartis en familles qui réunissent les molécules qui ont une structure chimique de base identique et possèdent un même mécanisme d'action anti-bactérien . Les antibiotiques d'une même famille peuvent se différencier par leur spectre d'activité ; ils sont alors réunis par groupes de spectre identique quelquefois subdivisés en sous-groupes ; les antibiotiques d'un même groupe ou d'un même sous-groupe peuvent différer par leurs propriétés pharmaco-cinétiques.

EFFET ANTIBACTERIEN

L'effet antibactérien d'un antibiotique sur une souche bactérienne est apprécié sur la courbe de croissance de la population bactérienne de cette souche bactérienne. L'action d'un antibiotique sur la population de bactéries d'une souche bactérienne se manifeste, pour une concentration déterminée, par un effet anti-bactérien qui peut être soit nul soit une bactériostase soit une bactéricidie. Un effet anti-bactérien nul ne provoque aucun changement

de la croissance bactérienne. La bactériostase consiste en un ralentissement de la croissance de la population bactérienne pouvant aller jusqu'à une absence de croissance. L'effet (ou activité) bactériostatique d'un antibiotique sur la population d'une souche bactérienne est indiquée par la détermination de la mesure de la CMI (concentration minimale inhibitrice). Cette CMI entraîne un ralentissement de la croissance de la population bactérienne tel qu'il atteint une absence de croissance. La CMI est définie comme la plus faible concentration d'un antibiotique donné capable d'interrompre, dans un milieu et à des conditions parfaitement définis, toute croissance visible d'une souche bactérienne donnée. La bactéricidie consiste en la destruction d'une partie de la population bactérienne d'une souche bactérienne. L'effet (ou activité) bactéricide d'un antibiotique sur une souche bactérienne est indiquée par la détermination de la mesure de la CMB (concentration minimale bactéricide). La CMB d'un antibiotique pour une souche bactérienne donnée est définie comme la plus faible concentration de cet antibiotique permettant une réduction du nombre de survivants de la population de cette souche au moins égale à 10^{-4} bactéries/ml d'un inoculum de 10^{-6} bactéries/ml (soit 100 survivants/ml sur 1.000.000 bactériesensemencées/ml c'est à dire 1 survivants sur 10.000 bactéries de l'inoculum) après 18h de culture à 37° de cette souche en présence de l'antibiotique.

L'activité bactéricide d'un antibiotique peut être dépendante du temps (antibiotiques bactéricides temps dépendant) ou être dépendante de la concentration (antibiotiques bactéricides concentration dépendant). L'effet post-antibiotique est l'effet anti-bactérien observé après suppression du contact de la population bactérienne avec l'antibiotique. La tolérance est un état acquis par une partie de la population d'une même souche bactérienne dans lequel un antibiotique réputé bactéricide reste bactériostatique mais perd son effet bactéricide.

SITES D'ACTION ET PROPRIETES D'ACTIVITE

Un antibiotique ne peut être actif que si ses molécules atteignent leur cible.

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHÈSE DU PEPTIDOGLYCANE

Les bêta-lactamines

Elles sont réparties en trois sous familles et un groupe d'une de ces familles (tableau 1) : les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes. Elles se fixent préférentiellement sur certaines des protéines de liaison aux pénicillines (PLP) qui sont des enzymes de la phase terminale de la synthèse du peptidoglycane (transpeptidases, carboxypeptidases) catalysant les liaisons entre les chaînes peptidiques dans la paroi des bactéries. Les bêta-lactamines jouent le rôle d'un substrat formant une liaison stable avec certaines PLP et bloquent l'action de ces dernières. Ce sont des produits bactéricides temps dépendants.

Les glycopeptides

Ils ont pour cible : l'undécaprényl-phosphate (UDP), qui est un transporteur trans-membranaire des précurseurs du peptido-glycane : la chaîne de peptido-glycane en formation,

les peptides de la paroi non encore couplés. Ils sont bactéricides temps dépendants lents.

La fosfomycine

Elle inhibe une des phases cytoplasmiques de la synthèse de la paroi en bloquant une pyruvyl-transférase ; Elle est bactéricide

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES MEMBRANES (EXTERNE ET CYTOPLASMIQUE)

Les polymyxines

Elles se fixent sur les phospholipides membranaires ; les membranes ne peuvent plus se remanier, se déforment et deviennent perméables. Elles sont bactéricides mais diffusent mal dans les tissus. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR L'APPAREIL NUCLEAIRE Les sulfamides et le triméthoprime Ils agissent sur des enzymes de la voie desynthèse de l'acide folique et des folates, qui sont des cofacteurs de la synthèse des acides nucléiques ; les sulfamides agissent sur la dihydroptéroate-synthétase ; le triméthoprime agit sur la dihydrofolate réductase. Ils sont bactéricides.

Les quinolones Elles sont réparties en deux groupes :

Les quinolones

Les fluoroquinolones larges

Elles agissent sur des enzymes réglant la conformation de l'ADN, les topo-isomérases (essentiellement les topo-isomérases II). Elles sont bactéricides. Elles atteignent de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes.

Les rifamycines

Ce sont des produits inhibant la synthèse des ARN messenger par inhibition de l'ARN polymérase ADN dépendante Elles sont bactéricides et surtout utilisées pour traiter la tuberculose. Elles atteignent de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes.

Les nitro-imidazolés

Réduits en dérivés actifs en atmosphère strictement anaérobie, ils forment un complexe avec un brin d'ADN provoquant une coupure de ce dernier ; Ils sont bactéricides.

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES RIBOSOMES

Les phénicols

Ils se fixent sur le ribosome au niveau du site amino-acyl et inhibent l'élongation de la chaîne peptidique. Ils sont bactériostatiques ; actuellement ils sont très peu employés car ils sont toxiques sur la moelle osseuse.

Les tétracyclines

Elles se fixent sur le ribosome au niveau du site aminoacyl mais aussi au niveau du site peptidyl quand les molécules d'acyl-tARN fixées antérieurement sont nombreuses. Elles sont bactériostatiques et ont de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes

Les macrolides, lincosamides et synergistines

Ces produits se fixent sur la sous-unité 50 S du ribosome Les macrolides et les lincosamides sont bactériostatiques ; les synergistines sont bactéricides. Ils atteignent de bonnes concentrations intracellulaires dans les cellules eucaryotes. L'acide fusidique Il se fixe sur le site aminoacyl et bloque la translocation de la chaîne peptidique en formation. Il est bactériostatique. Les aminosides Ils se fixent irréversiblement au niveau de la sous-unité 30S du ribosome ; ils sont des inhibiteurs de la traduction : ils provoquent des erreurs de lecture du message porté par l'ARN messenger. Ils sont de puissants bactéricides concentration-dépendants

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES ACIDES MYCOLIQUES (Antituberculeux)

L'isoniazide : Il inhibe la synthèse des acides mycoliques, constituants essentiels de la paroi des mycobactéries

Il est bactéricide sur les bacilles à multiplication active et sur les bacilles phagocytés.

L'ethambutol : Il inhibe la fixation à la paroi des acides mycoliques nouvellement constitués. Il est bactériostatique sur les bacilles à multiplication active et sur les bacilles phagocytés

Le pyrazinamide : Il semble agir d'une façon proche de celle de l'INH Il est actif uniquement sur les bacilles phagocytés.