

# LES ANTIBIOTIQUES

## I-GENERALITE SUR LA CLASSIFICATION ET MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

### I-Définition :

Un antibiotique est une substance antibactérienne d'origine biologique, c'est-à-dire produite par des micro-organismes (champignons microscopiques et bactéries) ou de synthèse chimique et qui est capable d'inhiber la multiplication ou de détruire d'autres micro-organismes.

Exemples :

-La Pénicilline est produite par un champignon « *penicillium notatum* »

-Le Chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique.

Les antibiotiques sont définis par leur :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité).
- Toxicité sélective (mode d'action).
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique).
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

### II-Classification des antibiotiques :

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action.

#### A) Antibiotiques inhibiteurs de la paroi

### I - BETALACTAMINES

Le noyau de base est le cycle B lactame. Les antibiotiques de cette famille sont bactéricides.

#### 1 - LES PÉNAMS

##### A/ groupe G : de la pénicilline G

##### Chef de file :

- Benzylpénicilline : *Pénicilline G* 1944

##### B/ groupe M : des pénicillines anti staphylococciques

- Oxacilline : *Bristopen* 1963

### C/ groupe A : de l'amino-benzylpénicilline (Ampicilline)

- Amoxicilline : *Agram, Bristamox, Clamoxyl, Flémoxine, Gramidil, Hiconcil*

### D/ groupe des acyl-uréido-pénicillines

#### Ureidopénicillines :

- Azlocilline : *Sécuropen*

#### Carboxy-pénicilline :

- Ticarcilline : *Ticarpén (H) 1981*

### E/ Groupe des amidino-pénicillines

- Pivmécillinam : *Sélexid 1982*

### F / Groupe des Pénams, inhibiteurs des bêta-lactamases

#### - Oxapénam

Acide clavulanique

- associé à l'amoxicilline : *Augmentin, Ciblor 1984*
- associé à la ticarcilline : *Claventin 1988*

#### - Pénicilline-sulfones

Sulbactam : *Bétamase (H) 1991*

- associé à l'amoxicilline : *Unacim 1992*

Tazobactam

- associé à la pipéracilline : *Tazocilline (H) 1992*

### 2 - LES PÉNEMS : CARBAPÉNEMS

Imipénème : *Tiénam (H) 1993*

### 3 - LES CÉPHEMS

Ce sont tous des produits à large spectre, mais dont l'intérêt réside surtout dans leur activité sur les bacilles à Gram négatif.

Les céphalosporines sont classées en trois catégories, selon l'histoire (Trois "générations"), leur spectre et surtout leur comportement vis à vis des céphalosporinases

#### A/ Céphalosporines de 1° génération (C1G)

### **Actives par voie orale :**

- Céfalexine : *Céporexine, Kéforal, Céfacet* 197

### **inactives par voie orale**

- Céfazoline : *Céfacidal* 1976

### **b/Céphalosporines de 2° génération (C2G)**

- Céfoxitine : *Méfoxin* (H) 1978

### **c/ Céphalosporines de 3° génération (C3G)**

#### **Céphems :**

- Céfotaxime : *Claforan* (H) 1980

#### **Oxacéphems :**

- Latamoxef : *Moxalactam* (H) 1981

### **4 - MONOBACTAMS**

- Aztréonam : *Azactam* (H) 1988

### **Mécanisme d'action des B lactamines :**

Les B lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne.

### **II- FOSFOMYCINE**

La fosfomycine est toujours utilisée en association pour éviter l'apparition de mutants

- *Fosfocine* (H) 1980

par voie orale, dans le traitement monodose de la cystite aiguë chez la femme jeune :

- *Uridoz*

### **Mécanisme d'action de la Fosfomycine :**

Inhibe la synthèse du peptidoglycane dans la phase cytoplasmique.

### **III - GLYCOPEPTIDES**

- Vancomycine : *Vancocine* (H) 1985

### **Mécanisme d'action des Glycopeptides :**

Inhibe la synthèse du peptidoglycane dans sa phase finale.

### **B) Antibiotiques inhibiteurs de la membrane.**

Ce sont des antibiotiques de nature polypeptidique.

#### **I - POLYMYXINES**

- Colistine : *Colimycine* 1959

#### **Mécanisme d'action des polymyxines :**

Agit au niveau de la membrane cytoplasmique bactérienne entraînant l'éclatement de la bactérie.

#### **II - GRAMICIDINES ET TYROCIDINE**

- Bacitracine : usage local

### **C) Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique**

#### **I - AMINOSIDES**

- Amikacine : *Amiklin* (H) 1976

#### **AMINOCYCLITOL**

Spectinomycine : *Trobicine* 1974

#### **Mécanisme d'action des aminosides :**

Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30 S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont bactéricides.

#### **II - GROUPE DES "M L S"**

#### **MACROLIDES**

- Spiramycine : *Rovamycine* 1972

#### **Mécanisme d'action des Macrolides :**

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils se fixent sur l'unité 50 S du ribosome et bloquent ainsi la réunion du dernier stade de la synthèse. Ils sont bactériostatiques.

#### **LINCOSAMIDES**

- Lycomycine : *Lincocine* 1966

#### **Mécanisme d'action des Lincosamides :**

Les Lincosamides agissent sur la fraction 50S du ribosome en inhibant la phase initiale de la synthèse protéique.

### **SYNERGISTINES**

Les Synergistines ou Streptogramines sont composées d'un mélange de deux types de molécules : la streptogramine A et B agissant synergiquement sur le plan bactériologique.

- Pristinamycine : *Pyostacine* 1973

#### **Mécanisme d'action des Synergistines :**

Les deux composants des Synergistines agissant sur la sous unité 50 S du ribosome en bloquant en deux étapes différentes la synthèse de la chaîne peptidique.

### **III - PHÉNICOLÉS**

- Chloramphénicol : *Tifomycine* 1950

#### **Mécanisme d'action des Phénicolés :**

Les deux molécules sont bactériostatiques. Elles agissent au niveau de la sous unité 50 S du ribosome. Ceci a pour conséquence une inhibition de la synthèse des protéines.

### **IV - TÉTRACYCLINES**

- Tétracycline : *Hexacycline* 1966

### **V - ACIDE FUSIDIQUE**

- Acide fusidique : *Fucidine* 1965

## **D) Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques.**

### **I-RIFAMYCINES**

- Rifamycine SV : *Rifocine* 1966

#### **Mécanisme d'action des Rifamycines :**

Les Rifamycines agissent en bloquant la transcription par inhibition de l'ARN polymérase.

### **II - QUINOLONES**

- Acide nalidixique : *Négram* 1968

### **FLUOROQUINOLONES**

- Ofloxacin : *Oflocet* 1987

### **Mécanisme d'action des Quinolones :**

Les quinolones inhibent la synthèse de l'ADN de la bactérie en se fixant sur le complexe « ADN-ADN gyrase » en empêchant la réplication et transcription de l'ADN bactérien.

### **NITROFURANES**

- Nitrofurantoïne : *Microdoïne, Furadantine* 1971

### **- NITRO-IMIDAZOLÉS**

- Métronidazole : *Flagyl* 1971

## **E) Antibiotiques inhibiteurs des folates**

### **I - SULFAMIDES**

- Sulfadiazine : *Adiazine* 1945

### **Mécanisme d'action des Sulfamides :**

Ils ont une activité bactériostatique. Ils entrent en compétition avec l'acide para-amino benzoïque (PAB) bloquant ainsi l'action de la synthétase.

### **II - TRIMÉTHOPRIME**

- Triméthoprim : *Wellcoprim* 1982

ou associé à un sulfamide :

- *Bactrim, Eusaprim, Bactékod* 1971

### **Mécanisme d'action :**

Le Triméthoprim agit dans le blocage enzymatique de la synthèse des folates, juste après les sulfamides.

L'association 'sulfamide Triméthoprim' : les deux molécules bloquent la synthèse des folates à deux stades différents, ce qui renforce leur activités antibactérienne.

## **II- RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES**

### **1- DEFINITIONS**

#### **La Résistance**

Une bactérie est résistante à un antibiotique quand la CMI de celui-ci est supérieure à la concentration sanguine maximale médicamenteuse susceptible d'être atteinte avec une posologie standard.

La CMI ou concentration minimale inhibitrice, est la concentration la plus petite d'un antibiotique qui empêche les bactéries de se multiplier. C'est le paramètre le plus utile pour mesurer in vitro l'activité d'un antibiotique ; elle s'exprime en mg/l

### **La Résistance naturelle**

C'est une insensibilité aux antibiotiques, existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne. Elle fait, donc, partie du patrimoine génétique normal du germe.

### **La Résistance acquise**

C'est l'acquisition de nouveaux gènes capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou à un groupe d'antibiotiques. Ce nouveau gène peut être obtenu soit par mutation au niveau du chromosome qui est un phénomène rare soit par transfert d'ADN de plasmides conjugatifs ou de transposons (mécanisme le plus fréquent).

## **2- MECANISMES BIOCHIMIQUES DE LA RESISTANCE**

Trois mécanismes principaux sont responsables de la résistance aux antibiotiques.

- 1- La synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques (exemple des B-lactamases).
- 2- Une modification de la cible de l'antibiotique la rendant inapte à fixer l'antibiotique (exemple de la résistance aux quinolones).
- 3- Une imperméabilité à l'antibiotique qui ne peut plus atteindre sa cible (modification des porines).

Il existe d'autres mécanismes moins fréquents comme :

- la synthèse par la bactérie de protéines de séquestration qui peuvent fixer de façon irréversible l'antibiotique l'empêchant de gagner sa cible
- la surproduction de la cible qui déborde les capacités de fixation de l'antibiotique
- la dérégulation de la synthèse d'une enzyme détruisant l'antibiotique qui augmente de façon importante la quantité d'enzyme produite par les souches sauvages
- des systèmes d'efflux peuvent également assurer le pompage vers l'extérieur des antibiotiques ayant pénétré dans la cellule.

Une espèce bactérienne peut être résistante à plusieurs antibiotiques selon des mécanismes différents. *Exemple : le staphylococcus aureus Méti-R est résistant par modification de la cible (PLP) et peut être résistant aux aminosides par production d'enzyme.*

### 3- Génétique de la résistance bactérienne aux antibiotiques

La résistance naturelle est programmée dans le génome bactérien. Les modifications génétiques responsables de résistance acquise sont **chromosomiques**, secondaires à une mutation portant sur le chromosome ou **extra-chromosomiques** par acquisition de gènes.

#### 1. La résistance par mutation de gènes préexistants(chromosomique)

- Elle résulte de mutations d'une porine (impermeabilité), de l'ADN-gyrase, d'une protéine ribosomale, de l'ARN polymérase (sous-unité  $\beta$ ).
- Ces événements sont rares (fréquence =  $10^{-6}$  à  $10^{-9}$ ), stables, héréditaires et non transmissibles en dehors de la progénie (transmission verticale mais pas horizontale).
- Le plus souvent, une mutation confère la résistance vis-à-vis d'un antibiotique ou d'antibiotiques appartenant à la même famille, (indépendance et spécificité des mutations), mais une mutation peut également entraîner la résistance à plusieurs antibiotiques par impermeabilité.
- L'antibiotique n'est pas mutagène mais il sélectionne les rares mutants résistants au sein d'une population bactérienne sensible

2. la résistance par acquisition de gènes extrachromosomique dont le support est un plasmide ou un transposon acquis par conjugaison ou plus rarement par transduction.

- elles sont fréquentes (plus de 80% des résistances acquises),
- elles sont contagieuses et se transmettent horizontalement entre bactéries cohabitant, même d'espèces différentes,
- elles peuvent concerner plusieurs antibiotiques, voire plusieurs familles d'antibiotiques, entraînant une polyrésistance.

L'usage d'un seul antibiotique dont la résistance est codée par un gène du plasmide sélectionne les souches résistantes à toutes les molécules dont le gène de résistance se trouve sur le plasmide, ce qui entraîne la sélection rapide de souches polyrésistantes.

### III- ETUDES DES ANTIBIOTIQUES IN VITRO (L'ANTIBIOGRAMME)

#### 1- Définition de l'antibiogramme :

C'est la détermination de la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Terme contracté par analogie avec l'hémogramme. Examen quotidien de laboratoire, en particulier hospitalier pas toujours nécessaire.

Il permet de catégoriser la souche à étudier en confrontant la CMI d'un antibiotique donné à celle de la concentration  $c$  ou  $C$ , proposée par le Comité d'experts



Les souches Sensibles : sont celles pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique est acceptable. On doit s'attendre à un effet thérapeutique dans le cas d'un traitement à dose habituelle par voie générale.

Les souches Résistantes : sont celles pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique. On ne peut s'attendre à un effet thérapeutique quel que soit le traitement.

Les souches Intermédiaires : sont celles pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. Elles forment un ensemble hétérogène pour lequel la seule valeur de la CMI n'est pas prédictive :

## A- Paramètres de l'activité in vitro des antibiotiques

### 1- Paramètres de bactériostase

\* **CMI**= concentration Minimale inhibitrice : concentration d'antibiotique dans le premier tube ne présentant pas de croissance visible. Paramètre moins précis que la CI50 mais facile à déterminer et suffisant en pratique. C'est le paramètre le plus souvent utilisé.

### 2- Paramètres de bactéricidie

\***CMB**= concentration Minimale Bactéricide : concentration d'antibiotique laissant subsister moins de 0.01% de survivants d'un inoculum initial.

\***Rapport CMB/CMI** : Ce rapport peut être utilisé pour distinguer les antibiotiques bactéricides (CMB/CMI <2), des antibiotiques bactériostatiques (CMB très éloignée de la CMI).

## B- Utilité de ces Paramètres

L'évaluation des paramètres de bactériostase est en général suffisante pour traiter les infections aiguës chez les individus immunocompétents. La mesure de la bactériostase se fait par la détermination de la CMI.

Un effet bactéricide est nécessaire pour traiter certaines infections graves (endocardites, septicémie), les infections chroniques (ostéites) ou les infections survenant sur des terrains fragilisés (aplasie).

Les antibiotiques les plus bactéricides sont les B-lactamines, les aminosides, les quinolones, les glycopeptides, les aminosides sont rapidement bactéricides.

## **C- Techniques utilisées en bactériologie clinique**

### **1- détermination directe de la CMI en milieu liquide ou solide**

#### **a) La méthode de dilution en milieu liquide :**

Consiste à préparer une série de tubes à hémolyse avec le même milieu de culture liquide (deux ml) puis constituer une gamme de concentrations de l'antibiotique à tester, par exemple 0,5 mg/l 1, 2, 4, 8, 16 (raison géométrique de base 2). Il reste un tube (contrôle) ou témoin de croissance de la souche à tester. Enfin on ajoute la même quantité de germes dans chacun tube (inoculum). La galerie ainsi préparée sera incubée à 37°C pendant 18 heures. Enfin elle sera examinée à l'œil nu et la CMI est la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle on n'observe aucune croissance (le tube reste clair)

Le principal inconvénient de cette méthode est la quantité de tubes à manipuler, soit 100 tubes pour une dizaine d'antibiotiques à examiner.

#### **b) La méthode de dilution en milieu solide :**

Consiste à préparer une série de milieux gélosés contenant des concentrations croissantes d'antibiotique. Les souches bactériennes à étudier sont ensemencées sur ces milieux en quantité standard. Après 18h d'incubation à 37°C, on détermine la plus faible concentration d'antibiotique pour laquelle on n'observe aucune croissance.

### **2- l'antibiogramme standard (méthode par diffusion en milieu gélosé ou méthode des disques)**

La méthode de diffusion ou des disques en milieu solide est la plus simple. Elle consiste à ensemencer en surface d'un milieu solide la souche à tester. Puis à déposer des disques de papier buvard comprenant un antibiotique à une certaine concentration

Après solubilisation de l'antibiotique par l'humidité du milieu gélosé, il s'établit un gradient de concentration qui varie avec le temps.

La boîte ainsi préparée est mise à incuber pendant une nuit à 37°C. Il est possible de voir la croissance bactérienne (au milieu de la boîte) ainsi que des zones d'inhibition de la croissance circulaires, à proximité de chaque disque. Chaque zone peut être mesurée selon divers moyens: règle, compas, pied à coulisse.....

La zone d'inhibition circulaire est mesurée par le diamètre en mm

### **3- E-test :**

Un gradient de concentrations d'antibiotique est obtenu dans une bandelette plastifiée. Il suffit de déposer l'une de celle-ci (une bandelette par antibiotique) à la surface d'une boîte

de Pétriensemencée par la suspension de la bactérie à tester puis après un nuit d'incubation à 37°C dans une étuve, de lire directement la valeur de la CMI au niveau de la zone à lire.

#### **4- L'antibiogramme Automatisé :**

La miniaturisation des techniques et l'essor de la micro-informatique ont conduit à la mise au point d'automates réalisant à la fois l'identification et l'antibiogramme des bactéries isolées