

ANTIBIOTIQUES

GENERALITES

Les antibiotiques sont des **substances chimiques**, qui **empêchent la multiplication des bactéries** ;

Ils ont une **toxicité sélectivement dirigée** contre les bactéries (cellules procaryotes), mais cette toxicité existe aussi, bien que moindre, pour les cellules de l'organisme humain (cellules eucaryotes); 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** (fig.1) : 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** (fig.2) 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 (fig.3).

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 bactéries ensemencées/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** (fig.4).

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 de synthèse 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**
ciblées sur quelques
espèces

Elles agissent sur des enzymes réglant la conformation de l'ADN, les **topo-isomérases**
(essentiellement les topo-isomérases II ou ADN gyrases).

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 messager.
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

METHODES D'ETUDE « IN VITRO » DE L'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES

Le choix d'un traitement antibiotique ne peut être fait uniquement sur la base du spectre théorique des antibiotiques en raison de la **possibilité d'acquisition de résistance** aux antibiotiques par les espèces bactériennes.

Le laboratoire peut préciser *in vitro* quels sont, aux doses utilisables *in vivo*, les antibiotiques actifs sur la souche bactérienne responsable de l'infection.

ETUDE DE LA BACTERIOSTASE

Détermination de la CMI

Des méthodes biologiques permettent de déterminer cette valeur pour chacun des antibiotiques vis à vis d'une souche bactérienne donnée ; la détermination de la CMI par la **méthode de dilution en milieu liquide** (fig.5) est la plus facile ; une **méthode par diffusion en milieu solide utilisant des bandelettes imprégnées de gradients de concentration** d'antibiotique (epsilomètre ou **E-test** (fig.6)) existe maintenant.

La confrontation entre la CMI d'un antibiotique mesurée pour une souche bactérienne donnée et les **concentrations habituelles connues de cet antibiotique dans le sérum** de l'organisme humain lors des traitements antibiotiques permet de qualifier la souche bactérienne étudiée de « sensible » ou de « résistante » ou de « intermédiaire » à l'antibiotique étudié:

Une souche bactérienne est dite **sensible (S)** à un antibiotique quand la CMI de cet antibiotique pour cette souche est **nettement inférieure aux concentrations usuelles de cet antibiotique obtenues *in vivo*** lors d'un traitement par cet antibiotique administré aux doses usuelles.

Une souche bactérienne est dite **résistante (R)** à un antibiotique quand la CMI de cet antibiotique pour cette souche est **supérieure aux concentrations maximales de cet antibiotique qui peuvent être atteintes *in vivo*** lors d'un traitement par cet antibiotique administré aux doses maximales autorisées.

Une souche bactérienne est dite de sensibilité **intermédiaire (I)** à un antibiotique quand la CMI de cet antibiotique pour cette souche est **inférieure mais proche des concentrations usuelles de cet antibiotique obtenues *in vivo*** lors d'un traitement par cet antibiotique administré aux doses usuelles.

En thérapeutique une marge de sécurité entre la CMI et la concentration *in vivo* est indispensable pour envisager un succès thérapeutique ; elle est appréciée par le **quotient inhibiteur** : résultat du rapport entre la concentration de l'antibiotique dans le sérum sur la valeur de la CMI de la souche bactérienne responsable de l'infection ; il est admis empiriquement qu'un traitement antibiotique assure un succès thérapeutique si le quotient inhibiteur est **égal ou supérieur à 8**.

Antibiogramme

L'antibiogramme est une **technique simplifiée d'appréciation de l'activité bactériostatique des antibiotiques** sur une souche bactérienne.

Il peut être réalisé par différentes techniques manuelles ou semi-automatisées ; le résultat peut être obtenu dans un délai de **4 à 48 h** selon la technique employée ; la **technique de diffusion en milieu gélosé** à l'aide de disques d'antibiotiques encore appelée « **méthode des disques** » est la méthode de **référence**;

Quelle que soit la technique utilisée, il a l'avantage de permettre de **tester plusieurs antibiotiques simultanément** avec un minimum de manipulations ; il ne permet pas de déterminer des valeurs précises de CMI mais fournit le **même type d'interprétation que celle de la détermination de la CMI** : souche sensible (**S**), souche résistante (**R**), souche intermédiaire (**I**) (fig.7).

ETUDE DE LA BACTERICIDIE

Détermination de la CMB

Elle est possible mais rarement effectuée ;

Elle est réalisée à partir de chacun des tubes qui ont permis de déterminer la CMI ; elle consiste, juste après la détermination de la CMI, à ensemencer un aliquote de chacun des tubes de la détermination de la CMI sur un milieu solide sous forme d'une strie individuelle et à faire incuber le milieu portant les différentes stries à 37° pendant 18 heures ; puis à comparer le nombre de colonies apparues sur chacune des stries au nombre de colonies observées sur des stries obtenues de façon identique à partir de chacun des aliquotes de 5 tubes de dilution de raison 10 (10^0 , 10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4}) d'une gamme de référence établie à partir de la suspension bactérienne utilisée comme inoculum pour la détermination de la CMI.

La CMB d'un antibiotique pour une souche bactérienne donnée est définie comme **la plus faible concentration** de cet antibiotique **ne laissant subsister qu'un nombre de survivants inférieur ou égal de 10^{-4} bactéries/ml d'un inoculum initial de 10^6 bactéries/ml de cette souche** (soit 1 survivant sur 10.000 bactéries ensemencées) après 18 heures de culture à 37° de cette souche en présence de l'antibiotique.

Détermination du rapport CMB/CMI

Ce rapport est utilisé pour distinguer les **antibiotiques bactéricides (CMB/CMI < 2)** des **antibiotiques bactériostatiques (CMB très éloignée de la CMI)** .

Il permet de définir également la **tolérance** d'une souche bactérienne à un antibiotique bactéricide (**CMB/CMI > 32**).

FAMILLE
Sous-famille
Groupe

TABLEAU 1

		Antibiotique Dénomination commune internationale	Nom commercial
BETA-LACTAMINES			
Pénicillines			
		Benzylpénicilline sodique	Pénicilline G
		Méthyl 5 phényl 3 isoxazolyl 4 pénicillinate de sodium monohydraté	} Oxacilline
		Amino-pénicillines :	
		Carboxy-pénicillines	Ticarcilline Ticarcilline + acide clavulanique
		Ureido-pénicillines	pipéracilline Pipéracilline+acide clavulanique
Céphalosporines			
I.V.	I ^{ère}	Génération	Céphalotine
	2	G	Céfoxitine Cefotetan
	3	G	Céfotaxime Ceftriaxone Ceftazidime
	4	G	Céfépime
P.O.	2	G	Cefuroxime
	3	G	Cefpodoxime
		Monobactames	Aztréonam
		Carbapénèmes	Imipenem Ertapenem

GLYCOPEPTIDES		Vancomycine Teicoplanine
FOSFOMYCINE		Fosfomycine
POLYMIXINES		Colistine
SULFAMIDES ET TRIMETHOPRIME	}	Triméthoprime-sulfamétoxazole
QUINOLONONES		
quinolones		Acide nalidixique
fluoroquinolones		Péfloxacine Ofloxacine Ciprofloxacine
“ “ ” ciblées		Lévofloxacine Moxifloxacine
RIFAMYCINES		Rifampicine Rifabutine
NITRO-IMIDAZOLES		Métronidazole
PHENICOLES		Thiamphenicol
TETRACYCLINE		Tetracycline Oxytétracycline Doxycycline Minocycline

MACROLIDES, LINCOSAMIDES ET SYNERGISTINES

Macrolides

14 C	naturels	Erythromycine
	semi-synth.	Roxithromycine
		Clarithromycine

15 C		Azithromycine
------	--	----------------------

16 C	naturels	Spiramycine
		Josamycine

Lincosamides		Lincomycine
		Clindamycine

Synergistines		Pristinamycine
		Virginiamycine

Kétolides		Télithromycine
-----------	--	-----------------------

ACIDE FUSIDIQUE		Acide fusidique
-----------------	--	------------------------

AMINOSIDES

Groupe des kanamycines		Kanamycine
		Tobramycine
		Amikacine

Groupe des gentamicines		Gentamicine
		Nethilmicine

Espèces préférentielles	p.o./i.v.	posologie	effets secondaires	contre-indications

--	--	--	--	--	--