

I. Les antibiotiques :

1. Définition :

On appelle « Antibiotique » toute substance naturelle d'origine biologique élaborée par un organisme vivant, substance chimique produite par synthèse ou substance semi synthétique obtenue par modification chimique d'une molécule de base naturelle ayant les propriétés d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte.

Le sens de « antibiotique », signifie étymologiquement « anti-vie ».

L'objectif est de guérir le malade infecté, sans rechutes ultérieures.

2. Critères de Classification :

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- **L'Origine :** élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- **Le Mode d'action :** paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques
- **Le spectre d'activité :** Nombre d'espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- **La nature chimique :** très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi synthèse. La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (β lactamines, aminosides, tétracyclines.....etc.).

3. Sites d'action des antibiotiques :

❖ La paroi :

L'action des antibiotiques permet d'empêcher la synthèse de la transpeptidase et donc celle du peptidoglycane. Après avoir inhibé la synthèse du peptidoglycane, la paroi ne peut plus être formée et la bactérie se désorganise. L'eau y entre par osmose. Cela permet d'empêcher la bactérie de former de nouvelles bactéries et de détruire celles déjà présentes. Les « β -lactamines » fonctionnent de cette façon.

❖ La membrane :

Certains antibiotiques agissent grâce à des propriétés dites surfactantes. Cette propriété permet aux antibiotiques de s'insérer entre les phospholipides externes. Cela entraîne une augmentation anormale de la perméabilité membranaire, ce qui entraîne une fuite de substances intracellulaires à travers la membrane plasmique et la mort des bactéries.

Les « polymyxines » fonctionnent selon ce mode d'action. Malheureusement, à cause de la similitude entre les membranes des cellules bactériennes et celles des eucaryotes, les antibiotiques qui agissent sur la membrane sont toxiques et seulement quelques uns ont trouvé une fonction thérapeutique.

❖ L'ADN :

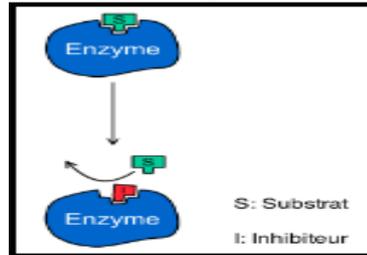
Les antibiotiques suivant ce mode d'action peuvent se fixer sur l'ADN et donc empêcher la progression de l'ADN polymérase sur L'ADN, responsable de la réplication de l'ADN. Cela entraîne une inhibition de la réplication de l'ADN ce qui est indispensable à la formation de nouvelles bactéries. Les « fluoroquinolones » fonctionnent ainsi.

❖ Inhibition compétitive :

Certaines protéines, utiles au développement des bactéries sont produites, dans le cytoplasme, grâce à des enzymes qui permettent de scinder une grosse molécule "mère", le substrat, en deux plus petites protéines "filles".

Les antibiotiques agissant par inhibition compétitive sont des inhibiteurs enzymatiques (ou inhibiteurs compétitifs), c'est à dire des molécules ayant, généralement, une structure proche de celle du substrat, et pouvant agir de deux façons:

-En entrant en compétition avec le substrat pour se fixer sur les sites actifs des enzymes de la bactérie.



Les inhibiteurs, une fois fixés sur les enzymes, ne peuvent en être séparés. En effet, ils ne possèdent pas le groupement chimique que l'enzyme reconnaît et détruit normalement, et ne peuvent ainsi pas être décomposés. L'enzyme est ainsi "paralysée" par ces molécules qu'elle ne peut détruire.

-Les inhibiteurs ne se fixent pas sur le site actif de l'enzyme mais sur un autre site de liaison. Cette fixation entraîne une modification de la structure de l'enzyme, notamment de la structure de son site actif, où les protéines bactériennes (substrats) ne peuvent plus se fixer.

Ainsi, les inhibiteurs compétitifs empêchent la scission du substrat, ce qui empêche la formation de protéine nécessaire à la bactérie, qui finit par mourir

Les sulfamides fonctionnent selon ce mode d'action

❖ La synthèse protéique :

L'antibiotique inhibe avec la synthèse protéique de la bactérie en s'attaquant aux ribosomes. Ils se fixent sur une des deux sous-unités (30S et 50S) du ribosome afin d'empêcher la formation de la chaîne polypeptidique, c'est à dire de la protéine.

Les Aminosides agissent selon ce procédé

4. Les différentes familles des antibiotiques

Il existe plusieurs familles d'antibiotiques. Les principales sont les bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines), les macrolides, les aminosides, les cyclines et les quinolones, phenicols, polypeptides et les sulfamides.

Ces grandes familles d'antibiotiques se différencient par :

- leur spectre d'activité, c'est-à-dire l'ensemble des germes sensibles à chaque famille d'antibiotiques.
- leurs indications, directement liées au spectre d'activité et à la diffusion de l'antibiotique dans les différents organes : par exemple, certains antibiotiques se concentrent dans les urines et sont particulièrement intéressants en cas d'infection urinaire.
- leur voie d'utilisation : les antibiotiques peuvent être pris par voie orale, à l'exception des aminosides qui sont détruits dans l'intestin. Il existe également des collyres, des solutions auriculaires ou nasales et des pommades contenant des antibiotiques. Ces formes locales sont parfois suffisantes pour combattre certaines infections.

- leur mode d'emploi et leur fréquence d'utilisation il existe pour certaines infections des traitements monodoses par exemple.
- leurs contre-indications.
- leurs effets indésirables : réaction allergique, diarrhée, photosensibilisation, tendinite, toxicité rénale sont des effets indésirables qui caractérisent certaines familles d'antibiotiques. L'apparition d'un effet indésirable grave limite l'utilisation ultérieure des médicaments appartenant à la même famille.

Les antibiotiques sont divisés en familles (voir tableau) ; le point commun des divers antibiotiques d'une classe peut être tantôt chimique (les bêta-lactamines, les sulfamides, les polypeptidiques, les aminosides, les macrolides, les quinolones), tantôt les bactéries sur lesquelles ils sont efficaces (les antituberculeux, les antistaphylococciques). Il peut s'y rajouter une notion du moment d'apparition : ex : cephalosporine de 1^e, de 2^e, etc. génération.

Les familles chimiques contiennent plusieurs molécules, dont les spectres d'action sont semblables, mais non identiques, et les effets indésirables assez voisins. D'où l'intérêt de savoir toujours situer un antibiotique dans sa classe (ce qui est facile avec un Vidal), même si les différentes molécules d'une classe peuvent parfois être très différents en terme de devenir dans l'organisme.

Tableau 1 Classification des antibactériens

Interfèrent avec :	Cl. chimique	« date »	Spectre	Exemple
				quelques D.C.I.
Synthèse des folates	sulf-amides			sulfaméthoxazole
Synthèse d'éléments de parois bactériennes	pénicilline G (inj)et V (orale)	(les plus anciennes)		
	pénicillines M		résistantes à la pénicillinase	oracillinecloxacilline
	pénicilline A			ampicillineamoxicilline
	péni spectre Gram		antipyocyanique	carbenicilline
	céphalosporines	de 1 ^{ère} génération		cef alexine
		de 2 ^{ème} génération		cef ixime
		de 3 ^{ème} génération	(à l'hôpital)	cef -
				moxalactam
	en association à un inhibiteur des bêta-lactamase			amoxicilline avec acide clavulanique
Synthèse de protéines bactériennes (§3)				
	macrolides			érythromycine josamycine
	lincosamides			lincomycine
	aminoglycosidessyn : aminosides			gentamycineamikacine
	tétracyclines			doxy cycline
	Phenicols			Chloramphenicols

Inhibiteurs de la topoisomérase II				
	fluoroquinolones			pé floxacineo floxacine
Divers	glycopeptides			vancomycine teicoplanine
			Antituberculeux classiques	isoniazide éthambutol rifampicine pyrazinamide

5. Condition d'une efficacité

Pour que l'antibiotique choisi puisse être actif sur le /les germe(s) à l'origine de l'infection, il faut :

- qu'il possède un mode d'action qui lui permette d'agir sur CE germe
- qu'il parvienne là où est ce germe, à des concentrations suffisamment élevées de sa forme active,
- jusqu'au site intime d'action au niveau du germe,
- et qu'il y reste le temps suffisant pour lui permettre soit de le détruire (bactéricidie) soit d'en arrêter la multiplication (bactériostatisme).

Notons que l'objectif habituel de l'antibiothérapie est de diminuer suffisamment le nombre de bactéries présentes pour que le système immunitaire puisse éliminer les germes restants. Cependant, si celui-ci est altéré, ou si l'infection fait courir un risque vital, il devient nécessaire que l'antibiotique les détruise.

Il faut aussi, bien entendu, que dans les conditions d'administration qui permettent d'obtenir l'effet anti-bactérien, l'antibiotique n'induisse pas des effets indésirables inacceptables (toxiques) à d'autres niveaux.

6. Parvenir au site d'action

Pour éradiquer une infection, l'antibiotique doit **parvenir à son site d'action**, c'est-à-dire atteindre les germes situés dans une structure donnée d'un organe, dans une cellule ou dans des liquides extra / peri-cellulaires, à des **concentrations** adéquates, et cela, pendant le **temps** nécessaire. Ce passage du lieu d'administration jusqu'au site(s) d'action se fait en différentes phases.

a. L'absorption

Elle doit permettre le passage du médicament du site d'administration vers la circulation générale, pour que l'antibiotique puisse ensuite parvenir au site de l'infection.

Certaines classes d'antibiotiques ont une bonne absorption digestive (macrolides, tétracyclines, sulfamides).

Pour d'autres classes, l'absorption est nulle (aminosides, polypeptides), et la voie injectable est nécessaire pour obtenir un effet systémique. Enfin, dans certaines classes d'antibiotiques (bêta-lactamines), certaines molécules sont bien absorbées, ce qui permet l'administration orale alors que d'autres devront être injectées.

Pour les antibiotiques administrés par voie orale, il peut exister des interactions gênantes : ainsi, l'absorption des tétracyclines est très diminuée par l'ingestion concomitante de sels d'aluminium, de fer ou de calcium. L'absorption peut aussi être modifiée (en plus ou en moins) lorsqu'il existe chez un malade une pathologie du tube digestif.

b. La distribution

L'antibiotique parvient au site de l'infection plus ou moins bien : certains organes sont mieux irrigués que d'autres ; le site même de l'infection peut être mal irrigué (amas fibrino-leucocytaire de végétations valvulaires cardiaques, abcès entouré d'une coque).

Les germes peuvent être situés dans le sang ou dans les espaces extracellulaires, ou à l'intérieur de cellules qui les ont phagocytés.

Lorsque le passage de l'antibiotique du sang vers un site d'infection se fait par diffusion passive, il se fera d'autant mieux que le gradient des concentrations (de la forme libre, seule diffusible) entre le plasma et les tissus sera important. Dans ce but, on peut même chercher un mode d'administration qui procure des concentrations les plus élevés possibles (des pics), avec pour limite la toxicité propre éventuelle de l'antibiotique. La pénétration dans le système nerveux, l'œil et la prostate sont dépendants d'un transport actif.

Si les bactéries se développent à l'intérieur de cellules, il faudra que les antibiotiques puissent y parvenir, sous une forme active ; un pH intra cellulaire plus ou moins acide ou basique modifie la vitesse de traversée des membranes des molécules, plus ou moins ionisées (cf. le chapitre pharmacocinétique). Les quinolones, la rifampicine, l'isoniazide, l'association sulfaméthoxazole - triméthoprime pénètrent particulièrement bien.

L'administration d'une molécule à une dose et à un rythme donné peut donc être efficace sur une infection causée par un germe donné si elle est située dans un organe, et pas efficace si elle est située dans un autre. Le tube digestif, les méninges, la prostate, l'os ou les cavités urinaires par exemple posent des problèmes d'accès très différents.

c. Les transformations

Comme tout les médicaments, les antibiotiques peuvent subir des transformations, en métabolites, actifs ou non sur les bactéries, toxiques ou non (c'est à dire induisant des effets indésirables).

Un exemple : l'isoniazide (INH), à l'origine de la pharmacogénétique.

Cet antituberculeux est acétylé en acétyl-isoniazide, molécule qui se scinde en monoacétylhydrazine et en d'autres substances. La vitesse d'acétylation est en partie déterminée génétiquement, mais une coprescription d'inducteur enzymatique (rifampicine) transforme tout le monde en acétyleur rapide.

A la dose de 5 mg/kg/jour, connaître le statut d'un malade vis à vis de l'acétylation n'est plus utile.

Cependant, on a observé que l'hépatotoxicité (1 % lorsque l'INH est utilisée seule) est plus fréquente en cas de coprescription avec la rifampicine, antituberculeux qui est inducteur enzymatique ; ceci laisse penser que cette toxicité est plutôt liée à un métabolite qu'à l'INH même.

d. La relation concentration-effet recherché

In vitro, cela paraît simple.

Vis à vis d'un germe qu'on a isolé, on peut déterminer pour un antibiotique des concentrations minimales inhibitrices (CMI), qui entraînent une bactériostase dans un délai défini, et des concentrations minimales bactéricides (CMB), qui entraînent une lyse quantitativement définie, dans un délai défini. Pour éradiquer un germe pathogène chez un malade, la bactériostase doit être complétée par l'action des leucocytes et du système immunitaire.

On a observé, pour certains antibiotiques, que si on enlève l'antibiotique du milieu de culture de certains germes, les bactéries ne reprennent leurs divisions cellulaires qu'après quelques heures : cette bactériopause particulière, appelée « *effet post-antibiotique* », pourrait être comprise comme la lente défixation de l'antibiotique de ses sites d'action (ribosome, enzymes etc.), l'antibiotique étant donc encore présent sur ces derniers, même si les concentrations dans le plasma sont minimales.

L'intensité et les modalités temporelles de l'effet bactéricide dépendent du couple antibiotique-germe :

- Très rapide et de plus en plus important, au fur et à mesure de l'augmentation des concentrations, et on parle alors de *concentration-dépendance*
- Plus lent, apparaissant à une concentration donnée, et à partir de là, augmentant avec le temps de contact, mais pas (ou peu) avec une augmentation ultérieure des concentrations : on parle alors de *temps-dépendance*.

In vivo, on a très longtemps tablé sur l'idée d'une simple concentration-dépendance de l'effet, et le mode d'administration a donc visé à produire des concentrations aussi élevées que la tolérance le permet, sans jamais laisser cette concentration au site d'action redescendre en dessous des CMI. La production de concentrations élevées même brèves étant éventuellement utilisée comme un moyen pour faciliter le transfert de l'antibiotique du plasma vers les sites où il a du mal à parvenir.

On sait maintenant (sur la base de modèles in vitro, de modèles animaux et enfin d'études comparatives chez l'homme), que pour certains antibiotiques (à effet temps-dépendant), il est plus important de maintenir des concentrations « suffisantes » sans interruption, que d'augmenter les concentrations en laissant des périodes où elles retombent. Mais pour d'autres classes (concentration-dépendantes), il faut des pics élevés ; et si sur un germe, un antibiotique a en plus un effet post-antibiotique, on peut se permettre de laisser les concentrations redescendre très bas, c'est à dire d'écarter les prises ou les administrations.

e. Ce qui peut empêcher l'antibiotique de parvenir à son site d'action

- L'administration inadéquate ou le traitement mal suivi (très peu de malades -même s'ils sont médecins- prennent un traitement aux doses prescrites et pendant la durée prévue).
- Des vomissements ou des diarrhées
- La présence de structures qui gênent la pénétration jusqu'aux bactéries,
- Une chute tensionnelle, qui diminue les débits sanguins tissulaires et donc la distribution aux tissus.