

## Chapitre 4 :

### LES ANTIBIOTIQUES.

#### I\ Introduction.

##### A\ Historique.

A la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, on savait que la quinine permettait la lutte contre le paludisme.

- En 1909, Paul Ehrlich donna l'idée de «magic bullet» qui permettrait d'atteindre la partie infectante mais pas l'hôte.
- En 1928, Fleming découvre la pénicilline.
- En 1939, R. Dubois trouve l'antibiotique «gramicidine» à partir d'un Bacillus trouvé dans le sol.
- En 1944, Waksman isole, à partir d'un actinomycète, la streptomycine (contre la tuberculose).

##### B\ Définition.

Un antibiotique, au sens strict, est une substance naturelle produite par un micro-organisme dont l'action est de limiter la croissance (action bactériostatique) ou de tuer (bactéricide).

on a :

- Des antibiotiques d'extraction : ils sont souvent bactériostatiques
- Des antibiotiques de synthèse grâce à l'intervention de l'homme pour leur fabrication.
- Des agents anti-infectieux : ils sont «anti-tout».

Les antibiotiques sont différents des antiseptiques car ils ont des actions ciblées sur un mécanisme spécifique (métabolisme cellulaire).

Le spectre d'activité : il définit les différents micro-organismes touchés par un antibiotique. Le spectre est lié au mode d'action du mécanisme considéré.

#### II\ Les familles d'antibiotiques (planche 13).

Les antibiotiques ont des origines variées :

- Bacillus : ce sont des g<sup>+</sup>, à faible G-C% (à endospores) qui fabriquent des polypeptides.
- Actinomycètes : ils sont à l'origine de 70% des antibiotiques et 60% pour la seule espèce de Streptomyces.
- Céphalosporium : ce sont des organismes eucaryotes à l'origine de 10% des antibiotiques.

On a quatre types de spectre :

- anti g<sup>+</sup>
- anti g<sup>-</sup>
- antifongiques
- spectre large

### III\ Mécanisme et action.

#### A\ Au niveau du fonctionnement cellulaire.

On a cinq grands types (classés dans l'ordre d'importance croissante) :

- Inhibition de la synthèse des métabolites essentiels.
- Inhibition de la transcription et/ou de la réplication de l'ADN (novobiocine, rifampicine).
- Dénaturation de la membrane plasmique (polypeptides).
- Inhibition des synthèses protéiques (action bactériostatique) (streptomycine).
- Inhibition de la synthèse de la paroi.

#### B\ Cible moléculaire.

Le mécanisme d'action d'un antibiotique a une cible particulière et précise.

- Les  $\beta$ -lactamines : elles inhibent l'enzyme responsable de la synthèse du peptidoglycane, sur la transpeptidase. Cette enzyme est inhibée par la pénicilline qui se fixe sur le site actif et prend la place du peptidoglycane.
- La streptomycine (aminoside) : cet antibiotique agit la synthèse des protéines. Elle se fixe sur la petite sous-unité du ribosome. Au niveau de la formation du complexe, elle perturbe la fixation de l'ARNm, d'où, des erreurs de lecture.

### IV\ Résistances.

La résistance est un mécanisme acquis par une bactérie qui était sensible à un antibiotique et qui y devient résistante. Les principaux mécanismes d'acquisition d'une résistance sont dus à des mutations génétiques ou à l'infection par un plasmide.

Les deux formes de résistance à la streptomycine :

- Il peut y avoir une mutation du gène codant pour la petite sous-unité 30S du ribosome. La streptomycine n'a plus de relation avec cette sous-unité. Si cette dernière reste fonctionnelle, on obtient une forme de résistance.
- Le gène Sp de plasmide qui code pour l'adényl-transférase va greffer un radical adényl sur streptomycine qui devient alors trop grosse pour pouvoir se fixer

La résistance à la pénicilline est souvent due à des processus d'infection. Il y a synthèse, par la bactérie, de  $\beta$ -lactamase (enzyme) qui inactiver la  $\beta$ -lactamine qui devient alors inopérante.

On a alors, trois manifestations possibles :

- Il y a non-reconnaissance de la cible.
- La molécule d'antibiotique voit sa forme être modifiée.
- La cellule perd sa perméabilité pour l'antibiotique (pour les tétracyclines).

Remarque : le gène Tet (sur un plasmide) fait ressortir l'antibiotique.

La résistance grâce aux plasmides est la résistance la plus répandue et la plus facile à répandre. Le plasmide R permet la propagation des épidémies nosocomiales (les infections en milieu hospitalier).