

Département de pharmacie Batna

Laboratoire de pharmacognosie (3^{ème} année)

LES ANTIBIOTIQUE

PLAN

I- Définition

II-Historique

III-Nomenclature

IV-Classification

V-Industrie des antibiotiques

VI-Essais d'un antibiotique

VII-Action des antibiotiques

VIII-Limitations de l'utilisation thérapeutique d'un antibiotique

IX-Utilisation des antibiotiques en dehors de la thérapeutique

X-Listes des antibiotiques

I- Définition :

Définition de WAKSMAN 1951 :

Composés chimiques naturels produits par des microorganismes qui ont la propriété d'inhiber la croissance et même de détruire des bactéries ou d'autres microorganismes, en solution diluée, in vivo et in vitro.

Définition actuelle :

Composés chimiques élaborés par un microorganisme vivant ou produits par synthèse et qui ont la propriété d'inhiber à faible dose des processus vitaux des virus, microorganismes (bactéries, champignons) ou certaines cellules des êtres pluricellulaires (cellule cancéreuse).

Certaines antibiotiques ont été identifiés et beaucoup ont été développés pour être des médicaments destinées aux traitements des maladies infectieuses.

II-Historique :

Le terme antibiose a été créé en 1889 par VUILLEMIN pour désigner les phénomènes d'antagonismes entre organismes vivants par opposition à symbiose. C'est WAKSMAN qui, à partir de 1942, a développé l'usage de nom antibiotique, l'antibiose étant un cas particulier de l'antagonisme : effet produit par voie chimique par l'intermédiaire de substances antibiotiques.

En 1876, TYNDALL constate que des cultures renfermant plusieurs espèces microbiennes évoluent en se simplifiant : certaines espèces disparaissent. Un champignon se développe souvent : c'est un Pénicillium.

La même observation est faite l'année suivante par PASTEUR qui écrit : "Ces phénomènes d'antagonisme autorisent peut-être les plus grands espoirs au point de vue thérapeutique."

En 1897, DUCHESNE soutient à Lyon sa thèse de Docteur en Médecine sur : "La concurrence vitale chez les microorganismes et l'antagonisme entre les moisissures et les microbes" dans laquelle il entrevoit la possibilité d'applications thérapeutiques.

En 1929, FLEMING remarque que les staphylocoquesensemencés sur une boîte de Pétri disparaissent sous l'action d'une moisissure, le *Penicillium notatum*. Il le cultive et constate que le filtrat de culture est antagoniste de nombreuses espèces bactériennes surtout Gram⁺. Il donne le nom de "pénicilline" à cette substance antibiotique mais toutes ses tentatives pour concentrer et purifier cette substance seront des échecs. En effet, la molécule de pénicilline est fragile et FLEMING aurait dû collaborer avec des biochimistes, spécialistes de l'extraction.

En 1929, DUBOS, ingénieur agronome français se rend aux USA comme boursier de l'Institut Rockefeller de New York. Il étudie la microflore du sol et fait une constatation intéressante : le sol comporte peu de germes pathogènes qu'on y déverse pourtant en quantité. DUBOS montre la présence dans le sol de microorganismes producteurs d'antibiotiques comme la Tyrothricine, isolée du *Bacillus brevis* en 1939 et qui est un mélange de deux antibiotiques : Tyrocidine et Gramicidine. Avec WAKSMAN, spécialiste des microorganismes du sol et Directeur d'une station agronomique, ils mettent au point les techniques d'isolement encore utilisées aujourd'hui.

En 1940, à Oxford, FLOREY et CHAIN isolent la Pénicilline. En 1944, WAKSMAN découvre la Streptomycine et attire l'attention sur les Actinomycétales et, particulièrement, le genre *Streptomyces*.

III-Nomenclature :

Le nom d'un antibiotique est d'origine variée. Il peut venir

Du nom du microorganisme producteur : Exemples : pénicilline de *Penicillium notatum* ; streptomycine de *Streptomyces griseus*.

De la structure chimique : Exemples : tétracycline à cause des quatre cycles de la molécule ; chloramphénicol à cause de l'atome de chlore et du noyau phényle.

Des circonstances de l'isolement : Exemples : nystatine de New York State Department of Public Health, nom du laboratoire où il a été isolé ; bacitracine de *Bacillus* et de TRACY, nom de la personne d'où a été isolée la première souche.

A côté de sa dénomination commune internationale (DCI) un **antibiotique** peut avoir

différents noms commerciaux déposés par différents laboratoires de l'industrie pharmaceutique. La seule règle qui ait été proposée mais qui n'est pas toujours respectée, est de n'utiliser la désinence "mycine" que si l'antibiotique a été isolé d'un streptomycète.

IV-Classification :

1-Selon l'origine taxonomique du microorganisme :

Bactéries comme les Bacillus. Actinomycétales comme les Streptomyces. champignons comme les Pénicillium.

2-Selon le type d'activité Antibiotiques :

Anti Gram⁺ Pénicilline

Anti Gram - Polymyxine

À large spectre Tétracycline

À action locale Soframycine

Antigonococcique Spectinomycine

Antituberculeux Rifamycine

Antifongique Nystatine.

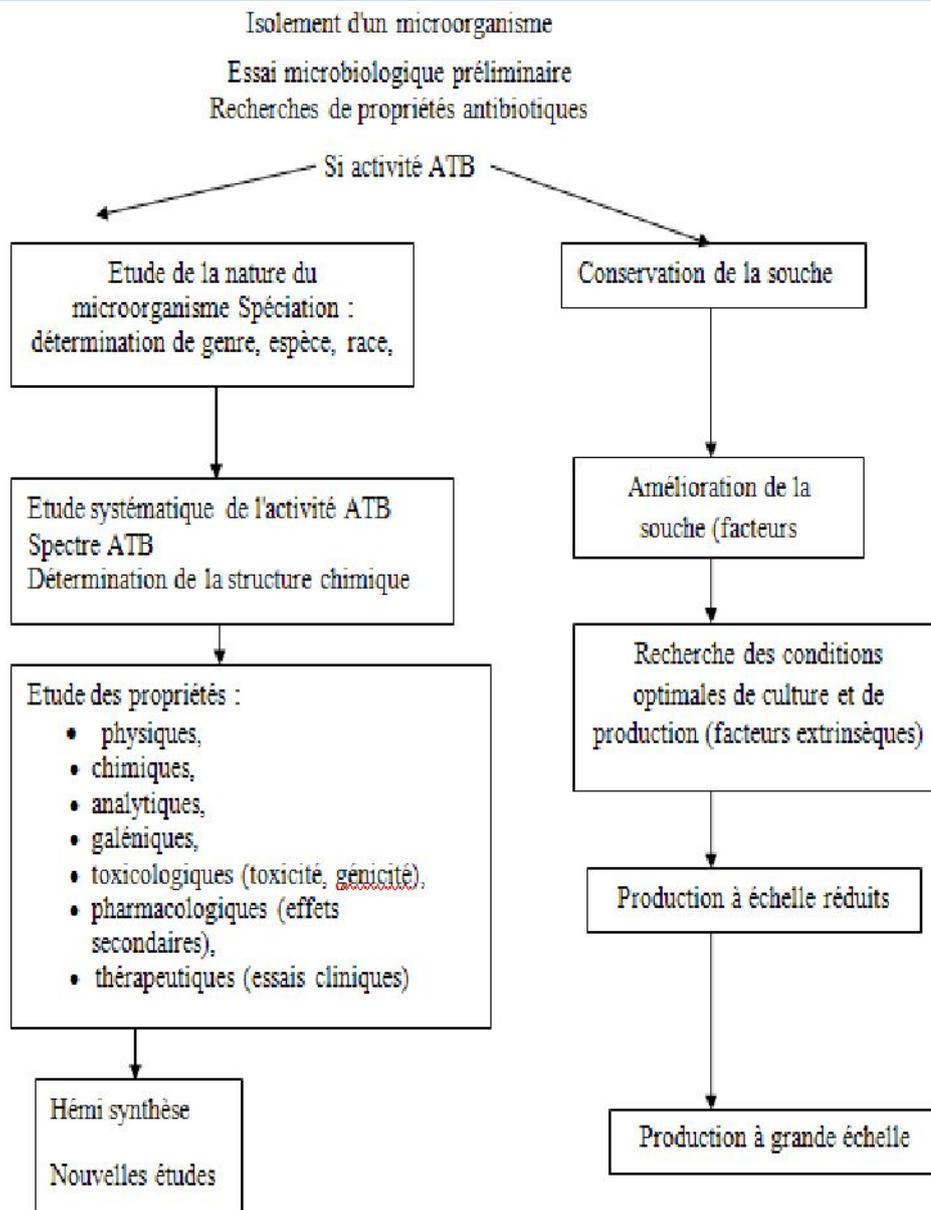
Antitumoral : Rubidomycine

3-Selon la structure chimique de l'antibiotique :

- β lactamines : Pénicilline, Céphalosporine
- Aminosides : Streptomycine Centamycine
- Tétracyclines : Tétracycline, Oxytétracycline
- Macrolides : Erythromycine, Oléandomycine
- Ansamycines : Rifamycine, Rifampicine
- Antibiotiques divers : Chloramphénicol, acide fusidique

V-Industrie des antibiotiques :

1-Schéma de recherche :



2-Schéma de production (production à grande échelle) :

2.1. Fermentation :

Culture de la souche par fermentation dans des conditions strictes que s pH, température, stérilité, aération, agitation.

2.2. Milieu de culture (liquide) :

- Eléments de base s jus de trempage du maïs (Corn Steep Liquor ou CSL).
- Adjuvants : apport glucidique et azoté (sucres, farine de soja ...), sels minéraux apportant. N, Pi Mg, Ca et oligoéléments.
- Précurseurs de biosynthèse.
- Eléments divers : anti mousse ...

2.3. Modalités :

- Fermenteurs : 1, 10, 100 m³.
- Technique : fermentation en cascade et en profondeur (variation de la composition du milieu selon que l'on soit en phase de multiplication du microorganisme ou en phase de production de l'antibiotique).

2.4. Étapes :

Fermentation, filtration, extraction, purification, filtration stérilisante, séparation, conditionnement. Ces trois dernières opérations étant effectuées dans des conditions de stérilité.

2.5. Synthèse :

Certains antibiotiques sont préparés actuellement par synthèse totale ou partielle, en particulier :

- Céphalosporines,
- Tétracyclines,
- Ansamycines,
- Phénicolés.

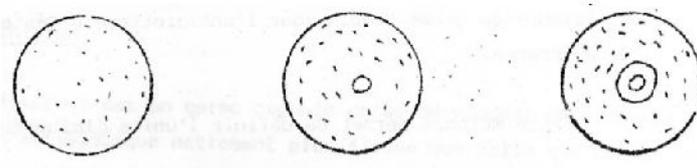
Le complexe antibiotique de Médéa comprend des ateliers de fermentation et des ateliers de synthèse pour la production par fermentation ou héli synthèse de plusieurs spécialités antibiotiques pénicilliniques ou non.

VI-Essais d'un antibiotique :

1-Méthode par diffusion :

En milieu solide, toujours utilisée depuis FLOREY.

1. Boite de Pétri contenant un milieu nutritif gélosé ensemencé en surface avec un germe témoin.
2. Introduction de la solution d'ATB dans le puits central, séjour à l'étuve à 37°, 24 h.
3. Mesurer la zone d'inhibition.



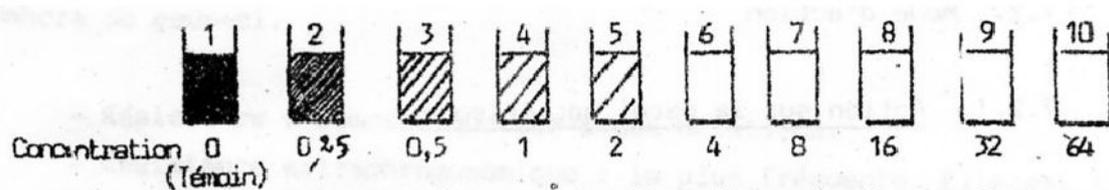
4. On compare les zones d'inhibition produites par une gamme croissante d'ATB de

référence. Il existe une relation linéaire entre le diamètre d'inhibition et le logarithme de la quantité d'ATB.

Antibiogramme

Cette méthode est également utilisée pour réaliser l'antibiogramme de germes pathogènes isolés de *malades* : la culture du germe est testée par des disques de papier imprégnés d'antibiotiques différents de façon à déterminer ceux qui sont actifs sur le germe en question.

2-Méthode par dilution :



On prépare une gamme de concentration d'une dizaine de tubes avec une quantité croissante d'antibiotique. On ensemence avec le même nombre de germes témoins. Dans tous les tubes, il y a le même volume de milieu nutritif. Séjour à l'étuve à 37° pendant 24 h.

Noter la dilution la plus poussée qui entraîne encore une inhibition de la croissance du germe témoin pour l'antibiotique à tester et pour l'antibiotique de référence.

Cette méthode permet de définir l'unité biologique d'antibiotique. Exemple ;

- L'unité Oxford de Pénicilline est la quantité de Pénicilline qui, ajouté à 50 ml de milieu inhibe la croissance d'une souche bien définie de *Staphylococcus aureus*.

Cette unité équivaut à 0,6 µg de Pénicilline; donc 1 mg contient 1.667 unités de Pénicilline.

Cette méthode permet également de préciser la notion de CMI ou Concentration Minimale Inhibitrice qui sera transposable aux applications thérapeutiques.

VII-Action des antibiotiques :

1-Activité :

Certains antibiotiques sont bactériostatiques. Ils inhibent la multiplication des microorganismes qui y sont sensibles. D'autres sont bactéricides, ils tuent les microorganismes qui y sont sensibles.

2-Mode d'action :2-1-Action sur la paroi bactérienne :

β-lactamines, Cyclosérine.

2-2-Action sur la membrane cytoplasmique :

Polymyxine, Colistine.

2-3-Action sur la synthèse protéique :

- Biosynthèse des nucléotides : Azusérine
- Biosynthèse de l'ALN : Milomycine
- Blocage de l'ARN polymérase Rifémicine
- Anomalies dans la lecture du code génétique : Aminocyclitol
- Inhibition dans la constitution de la chaîne polypeptidique : Tétracyclines, Macrolides, Chloramphénicol, fusidate.

3-Résistance aux antibiotiques :**3-1-Définition :**

Un germe résistant est un germe capable de se développer en présence d'une concentration en antibiotique nettement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la plupart des autres souches de la même espèce. On distingue deux types de résistance :

3-1-1-La résistance naturelle :

Les différents germes se montrent spontanément résistants vis-à-vis de tel ou tel antibiotique. Exemples :

- Les bacilles Gram⁻ sont résistants vis-à-vis de la Pénicilline G. Les Cocci Gram⁺ sont résistants vis-à-vis des polymyxines. Le BK est résistant aux pénicillines et aux tétracyclines.

3-1-2-La résistance acquise :

Des germes sensibles, dans un premier temps, à un antibiotique donné peuvent, au bout d'un certain temps, devenir résistants à cet antibiotique, sous l'action de facteurs génétiques situés soit au niveau des chromosomes bactériens soit en dehors de ceux-ci.

- Résistance chromosomique due à des mutations.

- Résistance extra chromosomique : la plus fréquente. Elle est liée à la production d'une enzyme inhibitrice. Exemple

La formule des pénicillines comporte un cycle β lactame indispensable à l'activité de l'antibiotique ; de nombreuses bactéries comme les staphylocoques, les colibacilles, le proteus, le pseudomonas ... peuvent hydrolyser et ouvrir ce cycle β lactame à l'aide d'une β lactamase.

- *Résistance mixte* : les staphylocoques et les entérobactéries peuvent devenir résistants par les deux mécanismes.

- Résistance croisée : un germe détenu résistant à un antibiotique peut devenir résistant à un autre antibiotique.

- Transfert de plasmides : la résistance est transférable à une souche résistante à une souche sensible par simple culture mixte.

3-2-Mécanismes de la résistance :

Il existe trois types principaux :

-Diminution de la perméabilité cellulaire à l'antibiotique par modification de la paroi.

-Inactivation de l'antibiotique par modification chimique : pénicillinase.

-Modification d'une voie métabolique lorsque la première voie interfère avec l'antibiotique.

VIII-Limitations de l'utilisation thérapeutique d'un antibiotique :

En dehors de la résistance bactérienne, trois autres phénomènes limitent l'utilisation thérapeutique des antibiotiques.

1-La toxicité :

La DL50 des divers antibiotiques est variable. Si la toxicité de la Pénicilline est très faible, celle de la Polymyxine est relativement élevée, sans parler bien sûr de celle des antibiotiques antitumoraux.

Dans quelques cas, la toxicité de l'antibiotique peut être atténuée par modification chimique de la molécule comme la formation de dérivés méthylsulfoniques des polymyxines.

2-L'allergie :

L'allergie à la Pénicilline est redoutable.

3-L'inactivation dans l'organisme :

Certains antibiotiques ne peuvent être utilisés par voie orale car ils sont sensibles à l'action des enzymes digestives. Certaines antibiotiques injectables sont inactivées par fixation sur des constituants de haut poids moléculaire.

4-Incompatibilité :

Exemple

- L'Oléandomycine et le T.A.O. (et quelques autres macrolides comme le Josamycine) présentent une incompatibilité avec :

- € les alcaloïdes de l'ergot de seigle, notamment, l'ergotamine et la dihydroergotamine : accidents ischémiques;
- € la théophylline : augmentation des taux sanguins de théophylline plus particulièrement chez l'enfant.
- € le carbamazépine : augmentation des taux sanguins de carbamazépine avec des signes de surdosage ;
- € les contraceptifs oraux (œstrogènes et œstroprogestatifs) : risque d'hépatite cholestatique (ictère réversible à l'arrêt de la Troléandomycine).

5-Contre indications :

Exemple

- Les tétracyclines sont contre-indiquées chez la femme enceinte ou allaitante ou chez le jeune enfant (moins de 8 ans) en raison du risque de coloration permanente des dents ou d'hypoplasie de l'émail dentaire.

IX-Utilisation des antibiotiques en dehors de la thérapeutique :

Les antibiotiques peuvent être aussi utilisés pour l'alimentation des animaux, la protection des aliments, et en phytopharmacie.

X-Listes des antibiotiques :

1-Antibiotiques antibactériens :

Origine	DCI	Nom déposé
Bactéries (schizophytes)		
<u>Polypeptides :</u>		
Bacillus		
-brevis	-Tyrothricine	-Solutricine
-colistinus	-Colistine	-Colimycine
-licheniformis	-Bacitracine	
-polymyxa	-Polymyxines	
Actinomycétales		
<u>Aminosides :</u>		
Micromonospora :		
-purpurea	-Gentamycine	-Gentalline
-inyoensis	-Sisomycine	-Sisolline
Streptomyces		
-fradiae	-Néomycine	
-fradiae souche Decaris	-Bramycetine	-Soframycine
-griseus	-Streptomycine	
-kanamycetus	-Kanamycine	-Kamycine
-rimosus var. paromomycinus	-Paromomycine	-Humatin
-spectabilis	-Spectinomycine	-Trobicine
-tenebrarius	-Tobramycine	-Nebcine
<u>Macrolides :</u>		
Streptomyces		
-ambofaciens	-Spiramycine	-Rovamycine
-antibioticus	-Oléandomycine	-Sigmamycine
-erythreus	-Erythromycine	-Erythromycine
-lincolnensis	-Lincomycine	-Lincocine

-mycarofaciens	-Midécamycine	-Midecaccine
-narbonensis var. josamiceticus	-Josamycine	-Josamine
-pristiniae spiralis	-Pristinamycine	-Pyostacine
-virginiae	-Virginiamycine	-Staphylomycine
<u>Tétracycline :</u>		
Streptomyces		
-aureofaciens	-Chlortétracycline	-Auréomycine
	-Tétracycline	-Tétracycline
-rimosus	-Oxytétracycline	-Terramycine
<u>Phénicolés :</u>		
Streptomyces venezuelae	-Chloramphénicol	-Tifomycine
<u>Ansamycines :</u>		
Streptomyces mediterraneus	-Rifamycine	-Otofa, Rifamycine
	-Rifampicine	-Rifadine
<u>Divers :</u>		
Streptomyces :		
-niveus	-Novobiocine	-Cathomycine
-orientalis	-Vancomycine	-Vancocin
Fusarium lateritium	-Fusafungine	-Locabiotol
Fusidium coccineum	-Acide fusidique	-Fucidine
<u>Champignons :</u>		
Aspergillus fumigatus	-Fumagilline	-Flisint, Aspergilline
Cephalosporium acremonium	-Céphalosporines	
Penicillium :		
-chrysogenum	-Pénicillines	
-notatum	-Pénicillines	

