

## VI. Antibiotiques

L'homme et le monde microbien coexistent depuis des temps immémoriaux. Alors que certaines bactéries sont capables de trouver un équilibre symbiotique avec l'homme, procurant un effet protecteur et stabilisateur sur le corps en tant que microbes résidents, les bactéries pathogènes envahissent et se développent dans les tissus de l'homme, provoquant des maladies et endommageant le corps, entraînant parfois la mort. La recherche par l'homme d'un remède contre elle ; de nombreux adversaires bactériens ont conduit à la découverte et à l'utilisation des antibiotiques dans les années 1940.

### VI.1. Définition

Le terme antibiotique est dérivé du mot « antibiose » qui signifie littéralement « contre la vie ». Dans le passé, les antibiotiques étaient considérés comme des composés organiques produits par un micro-organisme et toxiques pour d'autres microorganismes. En conséquence de cette notion, un antibiotique était initialement défini au sens large comme une substance produite par un micro-organisme ou d'origine biologique qui, à de faibles concentrations, peut inhiber la croissance d'autres microorganismes ou leur être mortelle.

Certains antibiotiques sont capables de tuer complètement d'autres bactéries, d'autres ne peuvent qu'inhiber leur croissance. Ceux qui tuent les bactéries sont qualifiés de bactéricides, tandis que ceux qui inhibent la croissance bactérienne sont qualifiés de bactériostatiques. Bien que le terme antibiotique désigne généralement un antibactérien, les composés antibiotiques sont différenciés en antibactériens, antifongiques et antiviraux pour refléter le groupe de microorganismes qu'ils antagonisent.

La pénicilline a été le premier antibiotique découvert en septembre 1928 par un bactériologiste anglais, feu *Sir Alexander Fleming*, qui a accidentellement obtenu l'antibiotique à partir d'un champignon vivant dans le sol, *Penicillium notatum*, mais sa découverte a été rapportée pour la première fois en 1929 et les premiers essais cliniques menés sur des humains en 1940.

### VI.2. Classification

Il existe plusieurs façons de classer les antibiotiques, mais les systèmes de classification les plus courants sont basés sur leurs structures moléculaires, leur mode d'action et leur spectre d'activité. D'autres incluent la voie d'administration (injectable, orale et topique). Les antibiotiques appartenant à la même classe structurale présenteront généralement des schémas similaires d'efficacité, de toxicité et d'effets secondaires allergiques potentiels. Certaines

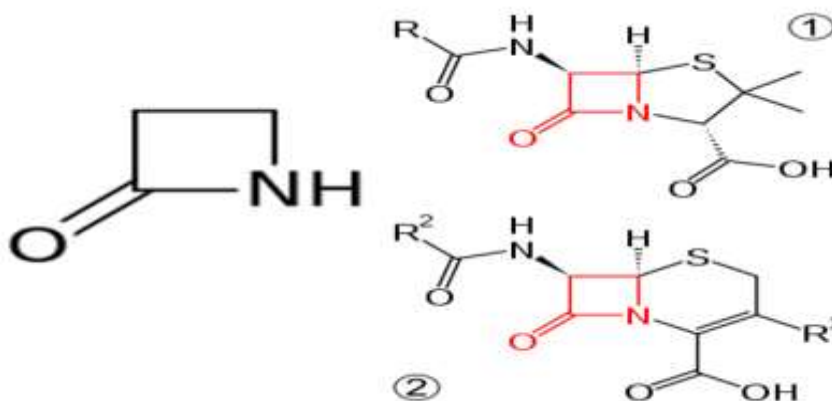
classes courantes d'antibiotiques basées sur des structures chimiques ou moléculaires comprennent les bêta-lactamines, les macrolides, les tétracyclines, les quinolones, les aminoglycosides, les sulfamides, les glycopeptides et les oxazolidinones.

### VI.2.1. Bêta-lactamines

Cette classe d'antibiotiques contiennent un cycle à 3 carbones et 1 azote qui est très réactif (Figure 1). Les bêtalactamines sont des composés appartenant à une classe de groupes divers de composés, dont la plupart se terminent par le suffixe -cillin. Il s'agit de composés bêtalactamines contenant un noyau d'acide 6-animopénicillanique (lactame plus thiazolidine) et d'autres chaînes latérales du noyau.

Ils interfèrent avec les protéines essentielles à la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne, tuent ou inhibent leur croissance. Les antibiotiques bêta-lactamines sont capables de se lier à protéines appelées protéines de liaison à la pénicilline (PBP), ils interfèrent avec la synthèse du peptidoglycane, ce qui entraîne la lyse et la mort cellulaire. Les représentants les plus importants de la classe des bêta-lactamines comprennent les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames et les carbapénèmes.

Les membres de la classe des pénicillines comprennent la pénicilline G, Français Pénicilline V, Oxacilline (dicloxacilline), Méthicilline, Nafcilline, Ampicilline, Amoxicilline, Carbénicilline, Pipéracilline, Mezlocilline et Ticarcilline.



**Figure 1:** Structure chimique d'un cycle bêta-lactame. (1) Structure du noyau de pénicillines et les céphalosporines (2).

### VI.2.1.1. Pénicilline G

La pénicilline G a été la première à être produite parmi ce groupe d'antibiotiques. Bien que la pénicilline G ait été découverte par *Alexander Fleming* dans les années 1920, il a fallu les efforts de plusieurs autres chercheurs tels qu'*Ernst Chain*, *Edward Abraham*, *Norman Heatley* et *Howard Florey* en 1945 pour comprendre les exigences culturelles du champignon et son efficacité clinique. Il est indéniable que la découverte de ce médicament a marqué le début de l'introduction des antibiotiques dans notre système de santé. Malheureusement, la pénicilline G a un spectre étroit ; seules les bactéries Gram positives (*streptocoques*) et certaines bactéries Gram négatives telles que *Treponema pallidum*, agent responsable de la syphilis, et les méningocoques y sont sensibles.

Comme dans tous les systèmes d'interactions biologiques où les systèmes vivants cherchent à se protéger des attaques, certaines bactéries sont capables de contrer l'activité des antibiotiques en codant des enzymes. Dans cette optique, certains antibiotiques tels que l'ampicilline, la carbénicilline et l'amoxicilline ont été développés de manière semi-synthétique avec différentes chaînes latérales. Ces chaînes latérales confèrent aux antibiotiques la capacité d'échapper à la capacité de dégradation de certaines enzymes produites par certaines souches bactériennes ainsi que de faciliter le mouvement des antibiotiques à travers la membrane externe de ces parois cellulaires bactériennes.

Cette double capacité augmente leur spectre d'activité contre les bactéries Gram-négatives. En particulier, certaines pénicillines telles qu'*Augmentin* sont produites en combinaison avec un composé non antibiotique capable d'inhiber l'activité de l'enzyme pénicillinase bactérienne. *Augmentin* est en fait un médicament comprenant de l'amoxicilline (antibiotique) et de l'acide clavulanique, un composé non antibiotique. L'acide clavulanique est capable d'inhiber l'enzyme bêta-lactamase, prolongeant ainsi l'activité antibactérienne du composant amoxicilline d'*Augmentin*, même parmi les bactéries productrices de pénicillinase.

### VI.2.1.2. Céphalosporine

Ce groupe d'antibiotiques sont similaires à la pénicilline dans leur structure et leur mode d'action. Ils font partie des antibiotiques les plus couramment prescrits et administrés. Le premier membre connu de ce groupe d'antibiotiques a été isolé pour la première fois par *Guiseppe Brotzu* en 1945 à partir du champignon *Cephalosporium acremonium*.

Bien que le médicament ait été isolé pour la première fois par *Giuseppe Brotzu*, c'est *Edward Abraham* qui a eu le mérite de le breveter après avoir pu l'extraction du composé. Les céphalosporines contiennent un noyau d'acide 7-aminocéphalosporanique et une chaîne latérale contenant des cycles 3,6-dihydro-2 H-1,3-thiazane (Figure 2).

Les céphalosporines sont utilisées dans le traitement des infections bactériennes et des maladies causées par les *staphylocoques* et *streptocoques* producteurs de pénicillinase et sensibles à la méthicilline, *Proteus mirabilis*, certains *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Haemophilus influenza*, *Enterobacter aerogenes* et certains *Neisseria*.

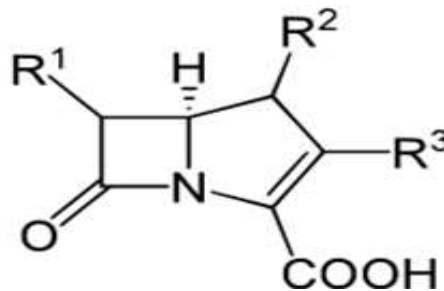


Figure 2 : Structure du carbapénème.

Elles sont subdivisées en générations (1<sup>ère</sup> à 5<sup>ème</sup>) en fonction de leur organisme cible, mais les versions ultérieures sont de plus en plus efficaces contre les pathogènes Gram-négatifs. Les céphalosporines possèdent une variété de chaînes latérales qui leur permettent de se fixer à différentes protéines de liaison à la pénicilline (PBP), de contourner la barrière hémato-encéphalique, de résister à la dégradation par les souches bactériennes productrices de pénicillinase et de s'ioniser pour faciliter l'entrée dans les cellules bactériennes Gram-négatives).

### VI.2.1.3. Monobactames

La découverte de cette classe d'antibiotiques a été signalée pour la première fois par *Skyles* et ses collègues. L'antibiotique a été obtenu à partir de la bactérie *Chromobacterium violaceum*. Ils font partie des composés bêta-lactamines, mais contrairement à la plupart des autres bêta-lactamines, le noyau bêta-lactamine des monobactamines, sont autonomes et ne sont pas fusionnés à un autre noyau (Figure 3).

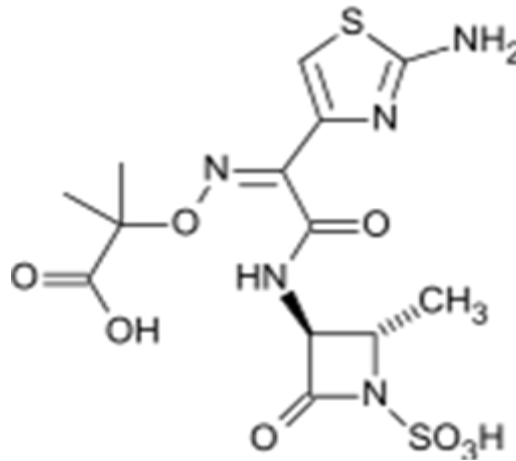


Figure 3 : Structure du monobactame.

L'*aztréonam* est le seul antibiotique monobactamine disponible dans le commerce, avec un spectre d'activité étroit. L'*aztréonam* est actif uniquement contre les bactéries aérobies à Gram négatif telles que *Neisseria* et *Pseudomonas* ; il est utilisé pour traiter la pneumonie, la septicémie et les infections des voies urinaires causées par ces groupes de bactéries. Les monobactamines ne sont pas efficaces contre les bactéries à Gram positif ou les anaérobies. Ils sont utilisés sous forme d'injectables et d'inhalateurs.

#### VI.2.1.4. Carbapénèmes

Cette classe d'antibiotiques, représentée sur la Figure 4, a été découverte par nécessité en 1976. Avant cette époque, à la fin des années 1960, l'efficacité de la pénicilline était grandement menacée en raison de l'émergence de la bêta-lactamase chez les bactéries. Les bêta-lactamases bactériennes conféraient aux bactéries une résistance à la pénicilline. Ce scénario apparemment déplaisant a conduit les scientifiques à se lancer dans une recherche massive d'inhibiteurs de la bêta-lactamase.

Leurs efforts ont donné des résultats en 1976 lorsque les acides olivaniques, produits par une bactérie Gram-positif *Streptomyces clavuligerus*, ont été observés comme inhibiteur de la bêta-lactamase. Malheureusement, ces acides étaient chimiquement instables et ne pouvaient pas pénétrer facilement la cellule bactérienne. Il est intéressant de noter que peu de temps après, deux inhibiteurs de bêta-lactamase supérieurs ont été découverts. Il s'agissait de l'acide clavulanique obtenu également à partir de *S. clavuligerus* et de la thiénamycine isolée de *Streptomyces cattleya*. La thiénamycine serait considérée comme le premier « carbapénème » et sert de référence pour tous les autres carbapénèmes. Un bon nombre d'autres carbapénèmes

ont également été identifiés.

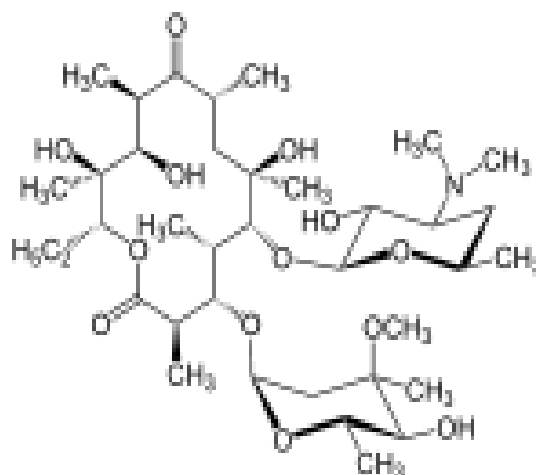
Les carbapénèmes occupent une place très importante dans notre lutte contre les infections bactériennes. En effet, ils sont capables de résister à l'action hydrolytique de l'enzyme bêta-lactamase. Les carbapénèmes possèdent le spectre d'activité le plus large et la plus grande puissance contre les bactéries Gram-positives et les bactéries à Gram négatif. Par conséquent, on les appelle souvent « antibiotiques de dernier recours » et on les administre lorsque les patients infectés tombent gravement malades ou sont suspectés d'être porteurs de bactéries résistantes. Voici des exemples de carbapénèmes :

- ✚ Le imipénème : un médicament à large spectre efficace contre les agents pathogènes aérobies et anaérobies, généralement pris par voie orale et actif à de faibles concentrations, avec des effets secondaires allergiques minimes ;
- ✚ Le méropénème : un médicament à large spectre efficace contre les maladies non transmissibles bacilles Gram négatifs fermentaires notamment contre les infections acquises ;
- ✚ L'ertapénème : un large spectre avec une activité limitée contre les bacilles Gram négatifs non fermentaires.

Malheureusement, l'émergence de bactéries pathogènes résistantes à cette classe d'antibiotiques vitaux a été signalée. Plus inquiétant encore est le fait que la résistance bactérienne aux carbapénèmes est en augmentation à l'échelle mondiale et devient rapidement une préoccupation internationale.

### VI.2.2. Macrolides

Le premier antibiotique appartenant à cette classe a été découvert et isolé en 1952 par *JM McGuire* sous le nom d'*Etebu* et d'*Arikek* par produit métabolique d'un champignon vivant dans le sol, *Saccharopolyspora erythraea*. Ce champignon était autrefois connu sous le nom de *Streptomyces erythraeus* et appartenait au genre *Saccharopolyspora* des bactéries actinomycètes. Les macrolides sont caractérisés par des cycles lactose macrocycliques à 14, 15 ou 16 chaînons auxquels sont liés des sucres désoxy L-cladinose et D-désosamine (Figure 4). Ils ont un spectre d'activité antibiotique plus large que les pénicillines et sont souvent administrés aux patients allergiques à la pénicilline (Moore, 2015).



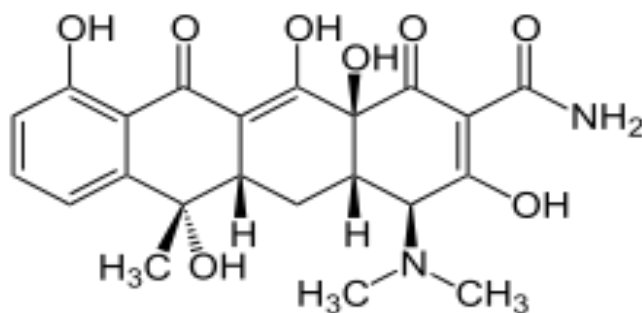
**Figure 4 :**Structure du macrolide.

Les macrolides tuent ou inhibent les micro-organismes en inhibant efficacement la synthèse des protéines bactériennes. Pour ce faire, ils se lient au ribosome bactérien et empêchent ainsi l'ajout d'acides aminés aux chaînes polypeptidiques lors de la synthèse des protéines. Les macrolides ont tendance à s'accumuler dans l'organisme car le foie est capable de les recycler dans la bile. Ils ont également la capacité de provoquer une inflammation.

Par conséquent, les cliniciens recommandent généralement d'administrer de faibles doses. Bien que les macrolides soient généralement à large spectre, certaines espèces bactériennes telles que *Streptococcus pneumoniae* présentent une résistance aux antibiotiques. L'érythromycine, azithromycine et clarithromycine sont des exemples.

### VI.2. 3. Tétracyclines

La tétracycline a été découverte en 1945 à partir d'une bactérie du sol du genre *Streptomyces* par Benjamin Duggar. Le premier membre de cette classe était la chlorotétracycline (Aureomycin). Les membres de cette classe ont quatre (4) cycles hydrocarbonés (Figure 5) et sont connus sous le nom avec le suffixe « -cycline ».



**Figure 5 :**Structure de la tétracycline.

Historiquement, les membres de cette classe d'antibiotiques sont regroupés en différentes générations en fonction de la méthode de synthèse. Ceux obtenus par biosynthèse sont dits de première génération. Les membres comprennent la tétracycline, la chlortétracycline, l'oxytétracycline et la déméclocycline. Les membres tels que la doxycycline, la lymécycline, la méclocycline, la méthacycline, la minocycline et la rolitétracycline sont considérés comme de deuxième génération car ils sont des dérivés de semi-synthèse. Ceux obtenus par synthèse totale comme la tigécycline sont considérés comme de troisième génération.

Leur cible d'activité antimicrobienne dans les bactéries est le ribosome. Ils perturbent l'ajout d'acides aminés aux chaînes polypeptidiques lors de la synthèse des protéines dans cet organite bactérien. Il est conseillé aux patients de prendre des tétracyclines au moins deux heures avant ou après les repas pour une meilleure absorption. Toutes les tétracyclines sont recommandées pour les patients de plus de huit (8) ans, car il a été démontré que ces médicaments provoquent une décoloration des dents chez les patients de moins de cet âge. Ils peuvent être utilisés dans le traitement du paludisme, de l'éléphantiasis, des parasites amibiens et de la rickettsie.

Dans le passé, les antibiotiques appartenant à cette classe étaient très enviés par de nombreux cliniciens en raison de leur large spectre antimicrobien, mais ce n'est plus le cas car de nombreuses bactéries sont désormais capables de leur résister.

#### **VI.2. 4. Quinolones**

Cette classe d'antibiotiques a été découverte pour la première fois sous le nom d'acide nalidixique par des scientifiques impliqués dans la recherche de médicaments antipaludiques. L'acide nalidixique a été découvert comme une impureté lors du développement de la quinine au début des années 60. Ils sont capables d'interférer avec la réplication et la transcription de l'ADN chez les bactéries. Deux grands groupes de composés ont été développés à partir de la molécule de base : les quinolones et les naphtyridones qui comprennent la cinoxacine, la norfloxacine, l'ofloxacine, la ciproxacine, la témafloxacine, sparfloxacine, acide nalidixique, énoxacine, etc. Leur structure est généralement constituée de deux cycles, mais les générations récentes de quinolones possèdent une structure cyclique supplémentaire qui leur permet d'étendre leur spectre d'activité antimicrobienne à certaines bactéries, en particulier les bactéries anaérobies jusqu'alors résistantes à la quinolone.

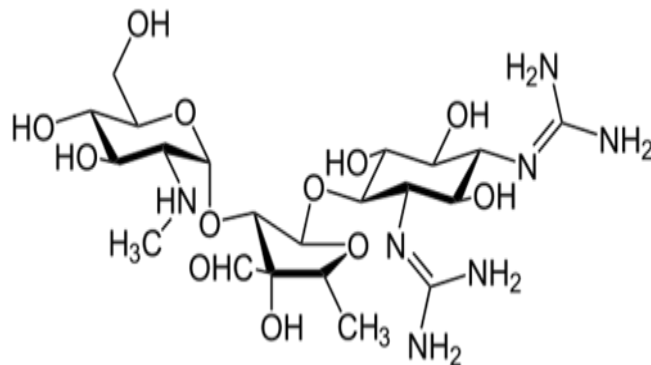


Depuis sa découverte au début des années 1960, Plusieurs modifications ont été apportées à sa structure mère, ce qui a conduit au développement et à la synthèse de nombreux dérivés dont l'activité antibiotique a été testée. La nomenclature des membres de cette classe d'antibiotiques est complexe, mais les membres sont souvent connus sous le suffixe oxacine, comme la floxacine, la ciprofloxacine et la lévofloxacine.

Il a été rapporté que des modifications de la structure de base des quinolones ont amélioré leur biodisponibilité et augmenté leur spectre d'activité et leur puissance, améliorant ainsi leur performance dans le traitement de diverses formes de maladies telles que les infections urinaires, systémiques et des voies respiratoires. Malgré ces prouesses notables, il existe encore des problèmes de sécurité avec certains membres de cette classe d'antibiotiques, ce qui a conduit au retrait du marché de la grépafloraxine, de la sparfloraxine, de la témafloraxine, de la trovafloraxine, etc., tous appartenant à la classe des quinolones.

### VI.2. 5. Aminoglycosides

Le premier médicament à avoir été découvert parmi les membres de cette classe d'antibiotiques était la streptomycine, isolée pour la première fois en 1943. La streptomycine a été largement utilisée contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent causal de la tuberculose chez l'homme. Les aminoglycosides sont des composés généralement constitués de 3-amino sucres reliés par des liaisons glycosidiques (Figure 6). Ils sont obtenus à partir d'actinomycètes du sol.



**Figure 6 :** Structure de l'aminoglycoside (streptomycine)

Les aminoglycosides ont un large spectre d'activité antibactérienne. Ils sont capables d'inhiber la synthèse protéique des bactéries en se liant à l'une des sous-unités ribosomales et sont efficaces contre les bâtonnets aérobies Gram-négatifs et certaines bactéries Gram-positives.

Le plus ancien aminoglycoside connu, comme on l'a déjà déduit, est la streptomycine,

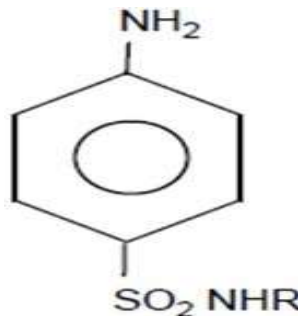
qui a été utilisée à plusieurs reprises dans le traitement de la peste bubonique, de la tularémie et de la tuberculose. Malgré son efficacité contre un large éventail d'infections, la streptomycine s'est avérée hautement toxique. Cette caractéristique malheureuse du médicament a nécessité la recherche de nouveaux membres des aminoglycosides qui seraient toujours efficaces contre les bactéries mais moins toxiques pour les humains.

La recherche a été fructueuse avec la découverte d'antibiotiques tels que la gentamicine, la néomycine, la tobramycine et l'amikacine. La gentamicine est moins toxique et est largement utilisée pour les infections causées par des bacilles Gram négatifs (*Escherichia*, *Pseudomonas*, *Shigella* et *Salmonelle*). La tobramycine, en particulier, est utilisée dans le traitement des infections à *Pseudomonas* chez les patients atteints de fibrose kystique.

#### VI.2.6. Sulfonamides

Les sulfamides seraient le premier groupe d'antibiotiques utilisés en médecine thérapeutique et ils jouent toujours un rôle très important en médecine et en pratique vétérinaire. Les sulfamides inhibent les bactéries Gram-positives et Gram-négatives telles que *Nocardia*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter* et *Chlamydia trachomatis*.

Les protozoaires sont largement utilisés dans le traitement de diverses infections, notamment l'amygdalite, la septicémie, la méningite à méningocoque, la dysenterie bacillaire et certaines infections des voies urinaires. Des études ont montré que les sulfamides sont également capables d'inhiber les agents cancérigènes. Le sulfamide antibactérien est un agent antimicrobien synthétique qui contient le groupe sulfonamide (Figure 7).



**Figure 7** : Structure générale des sulfonamides.

Les sulfamides sont généralement considérés comme bactériostatiques plutôt que bactéricides. Bien que les sulfamides soient jugés bons et efficaces dans le traitement de

diverses maladies et infections, ils *Etebu* et *Arikekpar* sont recommandés et administrés avec prudence en raison de leur toxicité et de leurs effets secondaires, dont certains comprennent des troubles des voies urinaires, une anémie hémolytique, une porphyrie et des réactions d'hypersensibilité.

### VI.2.7. Glycopeptides

Les antibiotiques glycopeptidiques, généralement abrégés en GPA, étaient à l'origine obtenus sous forme de produits naturels, mais les 20 dernières années ont vu l'émergence de dérivés semi-synthétiques avec une activité et des propriétés pharmacocinétiques améliorées. Naturellement, les glycopeptides sont constitués d'un peptide cyclique de 7 acides aminés, auquel sont liés 2 sucres, d'où le nom de glycopeptides.

### VI.2.8. Oxazolidinones

Les oxazolidinones sont un groupe d'antibiotiques synthétiques dont l'utilisation n'a été approuvée que récemment. Le linézolide (Figure 8), qui représente le premier membre à avoir été synthétisé, n'a été approuvé pour une application clinique qu'en 2000. Bien que le mécanisme d'action des oxazolidinones ne soit pas encore entièrement compris, il semblerait qu'elles interfèrent avec la synthèse des protéines.

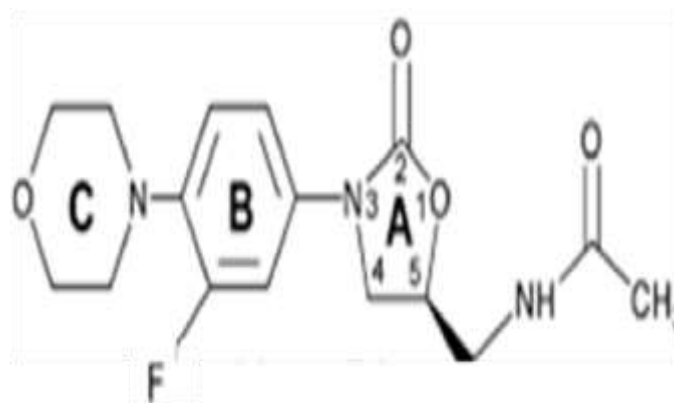


Figure 8. Structure du linézolide.

Les oxazolidinones inhibent la synthèse des protéines en se liant au site P de la sous-unité ribosomique 50S. Elles ont un large spectre d'activité contre les bactéries Gram-positives, notamment les staphylocoques résistants à la méthicilline et à la vancomycine, les entérocoques résistants à la vancomycine, les pneumocoques résistants à la pénicilline et les anaérobies.

Le linézolide est utilisé pour le traitement des infections des voies respiratoires et de la peau causées par des bactéries pathogènes à Gram positif. Les oxazolidinones constituent le médicament de choix dans le traitement des infections chirurgicales car elles pénètrent et s'accumulent facilement dans les tissus, notamment les os, les poumons, les végétations, les hématomes et le liquide céphalo-rachidien.

### VI.3. Modes d'action

L'activité antimicrobienne de la plupart des classes d'antibiotiques est dirigée contre une caractéristique particulière de la structure bactérienne ou de leurs processus métaboliques. Les cibles les plus courantes des antibiotiques sont illustrées dans la Figure 9. Le mécanisme d'action des antibiotiques est le suivant :

- Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire
- Rupture de la structure ou de la fonction de la membrane cellulaire
- Inhibition de la structure et de la fonction des acides nucléiques
- Inhibition de la synthèse des protéines
- Blocage des voies métaboliques clés

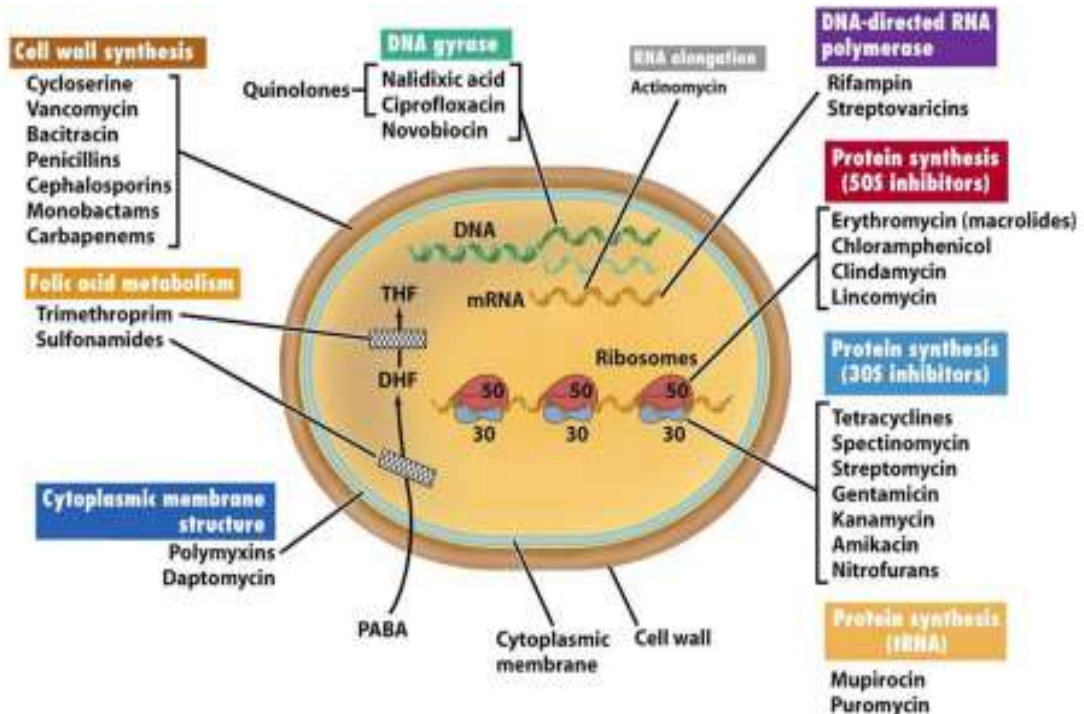


Figure 9 : Sites cibles des antibiotiques

**VI.3.1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire**

La plupart des cellules bactériennes sont entourées d'une couche rigide de peptidoglycane (PG), également appelé muréine dans les sources plus anciennes) qui protègent les cellules face à la pression osmotique dominante compatible avec l'environnement et les conditions souvent difficiles dans lesquels elles existent. Le peptidoglycane a un degré de liaisons peptidiques réticulantes appelées  $\beta$ -(1-4) –N– acétyl.

Pour rester en vie, les bactéries doivent nécessairement synthétiser du peptidoglycane ; elles le font par l'activité de PBP qui sont des transglycosylases et des transpeptidases. Ces deux enzymes jouent des rôles très essentiels en ajoutant des pentapeptides disaccharides pour étendre les brins de glycane de la molécule de peptidoglycane existante et également pour réticuler les brins d'unités de peptidoglycane immatures.

Des médicaments comme les pénicillines, les carbapénèmes et les céphalosporines sont capables de bloquer la réticulation des unités peptidoglycanes en inhibant la formation de liaisons peptidiques catalysée par les PBP. La plupart des antibiotiques appartenant à la classe des glycopeptides (par exemple, la vancomycine) sont capables d'inhiber la croissance bactérienne en inhibant la synthèse de PG. Ils inhibent la synthèse de PG en se liant aux unités PG et en bloquant l'activité transglycosylase et transpeptidase.

**VI.3.2. Rupture de la structure ou de la fonction de la membrane cellulaire**

Les classes d'antibiotiques qui endommagent les membranes cellulaires des bactéries sont spécifiques à chaque groupe microbien en fonction des différences dans les types de lipides de leurs membranes cellulaires. Par exemple, la daptomycine dépolarise la membrane dépendante du calcium, ce qui entraîne l'arrêt de la synthèse macromoléculaire et la rupture de la membrane cellulaire chez les bactéries. Les polymyxines provoquent la désintégration de la membrane cellulaire bactérienne en se liant efficacement à la fraction lipidique du lipopolysaccharide dans la cellule bactérienne.

**VI.3.3. Inhibition de la synthèse des acides nucléiques**

Les voies métaboliques qui aboutissent à la synthèse des acides nucléiques sont très importantes ; la perturbation de la synthèse des acides nucléiques est néfaste à la fois pour la survie et la postérité des cellules bactériennes. Les antibiotiques interfèrent avec la synthèse des acides nucléiques en bloquant la réplication ou en arrêtant la transcription. La réplication de

l'ADN implique le déroulement des séquences traditionnelles Etebu et Arikekpar. Les antibiotiques quinolones, par exemple, interfèrent avec la fonctionnalité de l'enzyme hélicase, ce qui empêche l'enzyme de jouer son rôle de déroulement de l'ADN. Cette action antibiotique des quinolones tronque finalement le processus de réplication et de réparation de l'ADN chez les bactéries sensibles.

Les antibiotiques dont le mode d'action est l'inhibition de la synthèse des acides nucléiques ciblent également la topoisomérase II et la topoisomérase IV des bactéries. La perturbation des activités de ces enzymes chez les bactéries affecte négativement l'ARN polymérase qui, à son tour, empêche la synthèse de l'ARN. Les quinolones qui inhibent la synthèse bactérienne des acides nucléiques de cette manière n'interagissent pas avec l'ARN polymérase des mammifères, ce qui les rend spécifiquement antagonistes des bactéries Gram-positives et de certaines bactéries Gram-négatives.

#### **VI.3.4. Inhibition de la synthèse des protéines**

Les êtres vivants, y compris les bactéries, sont définis par la quantité et le type de protéines qui les composent et qu'ils produisent en permanence. Les protéines sont responsables de la composition structurelle, des processus métaboliques et physiologiques et de la réponse aux conditions défavorables, entre autres rôles. Cependant, le type et la quantité de protéines produites par une bactérie à un moment donné dépendent des informations contenues dans une autre biomolécule très importante : l'acide désoxyribonucléique (ADN). L'ADN détermine le type de protéine qu'une cellule bactérienne produit grâce à certaines informations qu'elle contient en elle-même.

Ces informations sont un ensemble de codes génétiques appelés codons, transmis à une biomolécule identique : l'acide ribonucléique (ARN), plus précisément l'ARN messager (ARNm). L'ARN de transfert (ARNt), une biomolécule similaire, est également formée sous la direction de l'ADN. Cette biomolécule ainsi que l'ARNm se déplacent vers les ribosomes, l'usine de synthèse des protéines dans une cellule vivante. L'ARNt déchiffre ensuite les codons contenus dans l'ARNm et facilite la traduction de la séquence de codons en une séquence d'acides aminés qui sont les éléments constitutifs des protéines.

La traduction de l'ARNm en protéines se déroule en trois phases séquentielles (initiation, élongation et terminaison) impliquant le ribosome et une multitude de facteurs accessoires

cytoplasmiques. Les ribosomes sont constitués d'ARN et de protéines et sont généralement appelés ribonucleoprotéines. Le composant ARN est ce que l'on appelle l'ARN ribosomique (ARNr) et comprend deux sous-unités, une petite sous-unité (SSU) et l'autre grande sous-unité (LSU). Ces deux sous-unités sont généralement décrites en termes de coefficients de sédimentation (c'est-à-dire que leur taux de sédimentation est une ultracentrifugeuse) et sont mesurées en unités Svedberg (symboles) appelées respectivement 30S et 50S.

Les bactéries possèdent les gènes 5S, 16S et 23S sur leur ARNr (Moore, 2001). Le gène 16S de l'ARNr réside sous la forme d'un seul gène d'ARN dans leur SSU (16S) tandis que les deux autres gènes d'ARNr (23S et 5S) se trouvent sur la LSU du ribosome bactérien. Il existe une énorme différence entre l'ARNr procaryote et eucaryote, et cet exploit a grandement permis aux scientifiques de développer des antibiotiques qui cibleraient l'ARNr d'un large spectre de bactéries pathogènes.

Étant donné l'importance des protéines dans les processus métaboliques et vitaux de tous les organismes vivants, tout ce qui perturbe le processus de leur synthèse dans une cellule bactérienne finirait par neutraliser la cellule, inhiber sa croissance ou même la tuer complètement. Les médicaments qui inhibent la synthèse des protéines font partie des classes d'antibiotiques les plus larges et peuvent être divisés en deux sous-classes : les inhibiteurs 50S et les inhibiteurs 30S.

Il a été démontré que les antibiotiques tels que l'érythromycine, la clindamycine, la lincomycine, le chloramphénicol, le linézolide, etc. font partie des inhibiteurs du ribosome 50S. En termes généraux, les antibiotiques qui inhibent le ribosome 50S le font en bloquant physiquement soit la phase d'initiation de la traduction des protéines, soit la phase d'élongation de la synthèse des protéines où l'acide aminé entrant est lié à la chaîne peptidique naissante en croissance.

Parmi les antibiotiques bloquant l'initiation de la traduction des protéines, on trouve les oxazolidinones, tandis que les macrolides tels que le lincosamide et la streptogramine bloquent la synthèse des protéines en inhibant la phase d'élongation de la traduction de l'ARNm. Ces derniers groupes d'antibiotiques seraient donc inefficaces lorsque l'élongation a dépassé une longueur critique. Les inhibiteurs du ribosome 30S agissent principalement en bloquant l'accès des aminoacyl-ARNt au ribosome. Parmi les antibiotiques qui fonctionnent de cette manière,



on peut citer la tétracycline, la streptomycine et la spectinomycine.,etc.. Il convient de noter que certains travaux antérieurs ont montré que la tétracycline inhibe également certaines protéines au niveau des ribosomes 50S.

Parmi les inhibiteurs des ribosomes, la sous-classe des aminoglycosides d'origine naturelle est la seule à être largement bactéricide. Les macrolides, les streptogramines, la spectinomycine, les tétracyclines et le chloramphénicol sont généralement bactériostatiques. Cependant, certains de ces antibiotiques inhibiteurs des ribosomes, dont l'action est généralement bactériostatique, pourraient être bactéricides dans certaines conditions liées à l'espèce ou au traitement. Par exemple, il a été démontré que le chloramphénicol, connu pour être généralement bactériostatique, tue efficacement *S. pneumoniae* et *Neisseria meningitidis*, ainsi que *H. influenza*. Cette variabilité spécifique à l'espèce dans l'inhibition des ribosomes ou la mort cellulaire médiée est potentiellement liée aux différences de séquence entre les espèces bactériennes dans les régions variables des protéines ribosomiques et des ARN hautement conservés.

### **VI.3.5. Blocage des voies métaboliques clés**

Il a été démontré que certains antibiotiques comme les sulfamides et le triméthoprime imitent un substrat nécessaire au métabolisme cellulaire des bactéries. Cette tromperie amène les enzymes bactériennes à se fixer à l'antibiotique plutôt qu'au substrat normal. En particulier, les sulfamides agissent comme le tétrahydrofolate qui est nécessaire à la synthèse de l'acide folique dans les cellules bactériennes. L'acide folique est essentiel au métabolisme de l'acide nucléique et des acides aminés ; pour cette raison, les sulfamides perturbent finalement la production d'acides nucléiques (ADN et ARN) et d'acides aminés, car ils imitent les substrats nécessaires au métabolisme de l'acide folique.