

1. Notion de la chimiothérapie

La chimiothérapie est l'utilisation des substances chimiques pour le traitement des maladies.

D'abord limitée au traitement des maladies infectieuses, la chimiothérapie s'est étendue à toutes les branches de la médecine, en particulier à la cancérologie et à la psychiatrie (neuroleptiques, antidépresseurs etc.)

La plupart des agents chimiothérapeutiques sont des antibiotiques. Ces derniers inhibent le développement ou tuent les microorganismes pathogènes en nuisant le moins possible à l'hôte. Leur usage interne est possible parce qu'ils ont une toxicité sélective c'est-à-dire qu'ils ciblent le microorganisme en ne nuisant pas ou peu l'hôte.

2. Les antibiotiques

2-1. La découverte des antibiotiques

La pénicilline, premier antibiotique à usage clinique, est produite par *Penicillium notatum*. Sa découverte fortuite résulte de l'observation par Fleming du pouvoir inhibiteur d'une colonie de ce champignon vis-à-vis de *Staphylococcus aureus* lors d'une contamination accidentelle de la culture de ce dernier sur boîte de Petri (figure 1). Malheureusement, il a fallu longtemps à Fleming pour imposer la validité de ses observations et expériences, d'autant que la molécule active n'était pas très stable. La 2^{ème} guerre mondiale de 1939-1945 lui donna les moyens avec Florey et Chain, de la produire industriellement permettant une expérimentation humaine puis l'utilisation thérapeutique.



Figure 1 : Photo historique de la boîte de Pétri de Fleming montrant l'antagonisme entre *Staphylococcus aureus* et *Penicillium notatum*. Visible au musée du St Mary's Hospital à Londres.

La fin de la Seconde Guerre mondiale vit l'apparition d'un autre antibiotique célèbre, la streptomycine. Produite par *Streptomyces griseus*, cette substance fut découverte par Waksman en 1943. Elle se révéla efficace contre les bactéries de certaines infections courantes, de la méningite et, surtout, de la tuberculose.

5-2-2. Définition

Les antibiotiques se définissent comme des molécules toxiques (statique ou cide) pour un groupe cible de microorganismes (bactéries, champignons, virus, protozoaire etc.). Ils sont actifs à des concentrations faibles de l'ordre du $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, et ont un mode d'action spécifique sur les germes visés sans perturber le fonctionnement des cellules eucaryotes (utilisables par voie générale).

5-2-3. Rôle des antibiotiques

Le rôle des antibiotiques est de diminuer les quantités de bactéries présentes sur le site infectieux afin de permettre aux défenses immunitaires d'assurer leur rôle.

Un antibiotique bactériostatique arrête la croissance des bactéries. Un antibiotique bactéricide tue les bactéries. Un antibiotique bactériostatique ne peut à lui seul éradiquer une infection ; en empêchant la prolifération bactérienne, il facilite simplement la destruction des germes par les défenses de l'hôte. En cas d'infection grave et/ou à inoculum important, et chez tous les patients dont les défenses immunitaires sont déficientes, on préférera un antibiotique bactéricide.

La distinction entre les deux types d'activité peut se faire en comparant *in vitro* la CMI (concentration minimale inhibitrice) et la CMB (concentration minimale bactéricide). Un antibiotique peut être considéré comme bactéricide lorsque sa CMB est sensiblement égale à sa CMI. Un antibiotique dont la CMB est très supérieure à la CMI, de telle sorte que sa concentration au site d'infection *in vivo* ne permet pas d'atteindre la valeur de la CMB, sera considéré comme bactériostatique.

5-3. Classification des antibiotiques

Il existe de différentes classifications des antibiotiques selon les critères utilisés :

- Origine
- Nature chimique
- Mécanisme d'action
- Spectre d'action

Toute classe est constamment élargie grâce à la découverte de nouvelles molécules.

5-3-1. Classification des antibiotiques d'après leur origine

Les antibiotiques naturels : un grand nombre d'antibiotiques sont des molécules naturelles, fabriquées par les microorganismes : amphotéricine B, chloramphénicol, kanamycine, nystatine, streptomycine et autres sont synthétisées par les espèces du genre *Streptomyces*. Gentamycine synthétisé par *Micromonospora sp.* Bacitracine et polymixines par *Bacillus sp.* Griséofulvine et pénicilline par *Penicilium sp.* et céphalosporines par *Cephalosporium*.

Les antibiotiques synthétiques : fabriqués par des méthodes chimiques indépendantes d'une activité microbienne.

Ce procédé convenable pour les antibiotiques dont la formule chimique est connue ou modelée). Exemples : les sulfamides, la triméthoprine, le chloramphénicol, la ciprofloxacine etc.

Les antibiotiques semi-synthétiques : ce sont des antibiotiques naturels ayant subi une modification par l'addition de groupes chimiques supplémentaires dans le but d'améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels.

5-3-2. Classification des antibiotiques d'après leur structure chimique

La classification selon la nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles (10 familles : β lactamines, aminosides, tétracyclines, phénicolés, polymixines, sulfamides, quinolone, etc.) et quelques produits orphelins comme acide fusidique, fosfomycine, rifamycine etc.

Très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémi-synthèse.

La même parenté chimique ou structurale confère des propriétés communes : voie de pénétration dans la bactérie, interférence avec la cible, mécanisme d'action, bactéricidie, spectre d'action, mécanismes de résistance.

Exemple les β -lactames

Depuis la découverte de la pénicilline par Fleming en 1929, de nombreuses β -lactames (pénicillines et céphalosporines) ont été obtenues, d'abord par fermentation, puis par hémi-synthèse. Tous ces antibiotiques présentent un mode d'action commun, mais se distinguent par le spectre, la sensibilité aux mécanismes de résistance, la pharmacocinétique ou la tolérance.

Construites autour d'un cycle β -lactame, on distingue plusieurs familles de produits en fonction de la nature du cycle qui lui est accolé (figure 2) :

- pénème (cycle à 5 pièces sulfurées): toutes les pénicillines
- clavème (cycle à 5 pièces oxygénées): inhibiteurs de β -lactamases
- carbapénème (cycle à 5 pièces insaturées): imipénem et produits apparentés
- céphème (cycle à 6 pièces insaturées sulfurées): céphalosporines
- oxacéphème (cycle à 6 pièces insaturées oxygénées).

La structure tridimensionnelle de ces molécules mime la séquence D-Ala-D-Ala, dans la mesure où elles possèdent toutes un acide carboxylique libre à une distance adéquate de l'amide cyclique (lactame) du cycle β -lactame.

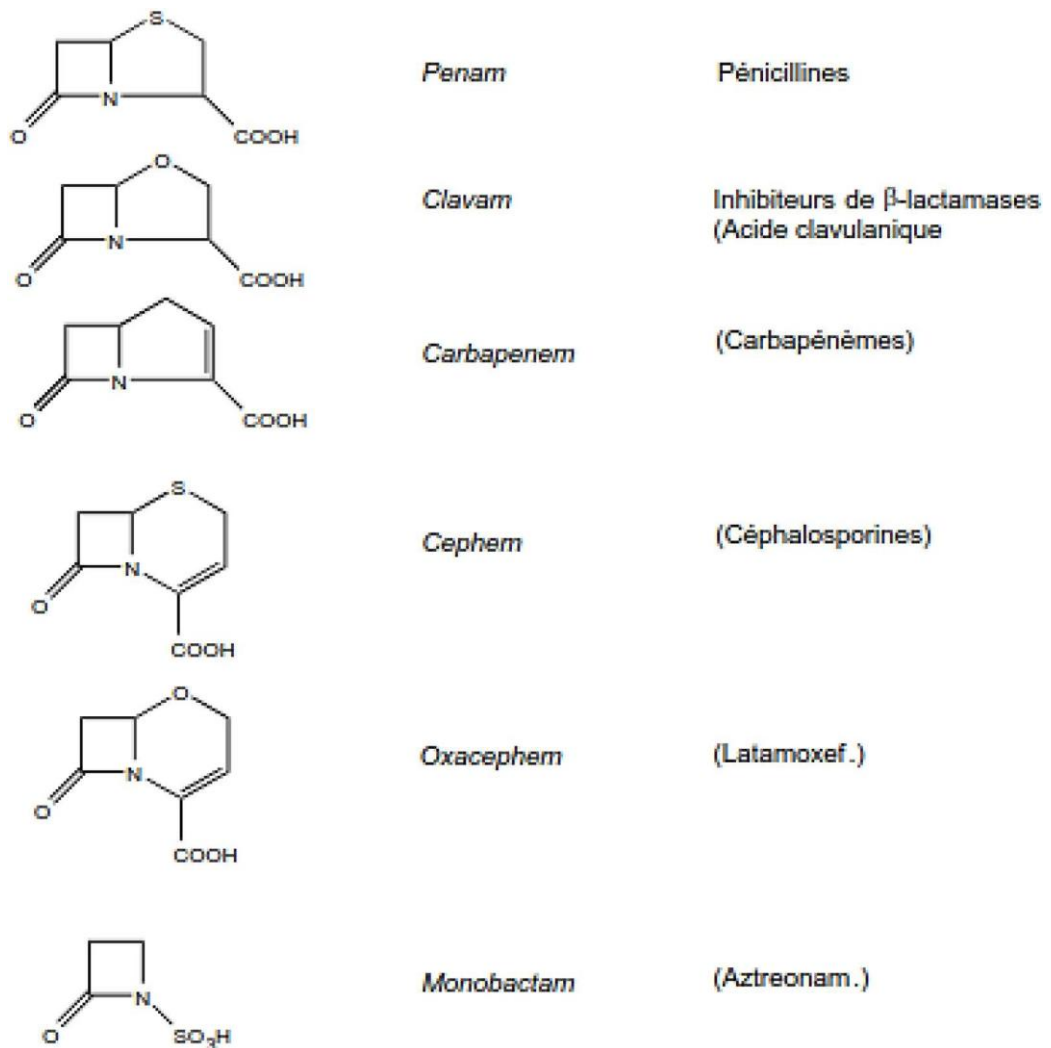


Figure 2 : Diversité des antibiotiques du type β -lactame : principaux cycles et antibiotiques représentatifs.

5-3-3. Classification des antibiotiques d'après leur mécanisme d'action

D'une manière générale, les substances antimicrobiennes perturbent les processus ou les structures qui diffèrent chez le microorganisme et chez l'hôte.

Les antibiotiques agissent de manière spécifique sur les bactéries, en bloquant une étape essentielle de leur développement : synthèse de la paroi, des protéines, des acides nucléiques bactériens ou en bloquant les voies métaboliques par l'inhibition d'enzymes clés, etc.

En fonction de leur cible pharmacologique, les antibiotiques peuvent être classés en cinq groupes :

a/ antibiotiques inhibant la synthèse du peptidoglycane

Les cellules eucaryotes animales ne possèdent pas de paroi. Les bactéries par contre sont entourées d'un peptidoglycane. Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de cette paroi, le cas des β -lactamine (pénicillines et céphalosporines), des glycopeptides et des fosfomycine bacitracine etc.

Les β -lactamines sont des inhibiteurs des enzymes transpeptidase nécessaire à la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne. En présence d'antibiotique, cet enzyme exerce son action hydrolytique sur la molécule d'antibiotique, conduisant à la formation d'un complexe enzyme-produit (en raison de l'analogie structurale de la pénicilline avec le dipeptide d'alanine) de façon irréversible rendant l'enzyme inactive. Ce mécanisme est appelé inhibition-suicide puisque l'enzyme elle-même catalyse la transformation de l'antibiotique en un composé hautement actif.

Les antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi sont bactéricides et agissent seulement sur les germes en phase active de multiplication. Ainsi, lorsque des bactéries Gram positif, comme *Staphylococcus aureus*, en voie de croissance sont traitées par la pénicilline, la synthèse de leur paroi est arrêtée. Les cellules continuent de croître tandis que la paroi s'amenuise progressivement. Elles s'allongent puis finissent par éclater en l'absence de barrière osmotique. On constate, au cours de cette lyse ou de cette croissance sans division, une accumulation de composés précurseurs de la paroi et des nucléotides uridiniques.

b/ Antibiotiques inhibant la synthèse des protéines

Les ribosomes procaryotes ne sont pas constitués des mêmes protéines que les ribosomes eucaryotes, et ont d'ailleurs des coefficients de sédimentation différents : 70S

pour les ribosomes procaryotes (50S pour la grande sous-unité et 30S pour la petite sous-unité) et 80S pour les ribosomes eucaryotes (60S pour la grande sous-unité et 40S pour la petite sous-unité).

Il existe des antibiotiques inhibiteurs :

- de la sous-unité 50S, qui empêchent la fixation d'un nouvel acide aminé sur la chaîne polypeptidique (phénicolés) ou le transfert de la chaîne polypeptidique du site A vers le site P (macrolides, lincosamides, streptogramines).
- de la sous-unité 30S, qui empêchent ou perturbent la liaison des aminoacyl-ARNt aux ribosomes (tétracyclines, aminoglycosides) et empêche la lecture du message génétique. D'autres antibiotiques tels que la streptomycine occasionnent des erreurs de lecture du code génétique et provoquent l'incorporation d'acides aminés ne correspondant pas à l'information des codons de l'ARNm. Les protéines formées dites non-sens sont génétiquement létales.

c/ Antibiotiques inhibant la synthèse des acides nucléiques

Nous avons, d'une part, les antibiotiques actifs sur la synthèse des ARN et d'autre part, sur la synthèse des ADN ou de leurs précurseurs.

- Les inhibiteurs de l'ARN polymérase sont représentés par la classe des ansamycines, tandis que les inhibiteurs de l'ADN-gyrase regroupent les quinolones.

Ces deux familles d'antibiotiques doivent leur spécificité d'action aux différences qui existent entre les enzymes procaryotes et eucaryotes et qui permettent la reconnaissance spécifique et exclusive d'un type de cible.

d/ antibiotiques inhibant la synthèse des folates

- Les sulfamides et association sulfamides agissent sur la synthèse de l'acide folique, un cofacteur de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques à incorporer dans les acides nucléiques. Leur spécificité d'action provient du fait que les bactéries doivent synthétiser leur acide folique par cette voie métabolique, alors que les eucaryotes assimilent directement l'acide folique apporté par l'alimentation.

Ainsi, les sulfanilamides jouent le rôle d'inhibiteurs compétitifs des enzymes (analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque) et bloquent la division bactérienne *in vivo* et *in vitro*.

- Les diaminopyridines inhibent la réduction de l'acide folique en tirant parti de la différence de sensibilité de la dihydrofolate réductase bactérienne par comparaison avec l'enzyme des cellules eucaryotes.

Exemple : Mode d'action des sulfamides et du triméthoprime

Bactrime (Biceptol ou co-trimoxazole) est un produit combiné qui contient un sulfanilamide typique sulfaméthoxazole et son deuxième composant est le triméthoprime. Ils agissent au niveau d'étapes successives de la synthèse de l'acide folique (figure 3).

Le sulfaméthoxazole inhibe la synthèse d'acide dihydrofolique en agissant à deux niveaux sur l'activité de la dihydrofolate synthétase :

- il empêche l'activation de la dihydroptéridine par phosphorylation, qui est nécessaire à la fixation de l'acide para-aminobenzoïque.
- il inhibe la fixation à la dihydroptéridine phosphorylée de l'acide para-aminobenzoïque en se liant à la dihydroptéridine par leur groupe sulfanilamide, analogue de l'acide para-aminobenzoïque.

Le triméthoprime, pour sa part, est un inhibiteur spécifique de la dihydrofolate réductase bactérienne.

De tels produits chimiques, supprimeurs de différentes enzymes de la même voie métabolique, sont très efficaces. Ceci aboutit à la forte suppression de multiplication bactérienne d'où le biceptol s'utilise dans le traitement des infections graves et dangereuses et dans le cas de la septicémie.

On note de très rares cas de résistance bactérienne à ces médicaments.

e/ antibiotiques inhibant la synthèse des acides mycoliques : isoniazide, prothionamide, éthionamide, pyrazynamide, etc (bactéricides à mécanismes inconnus).

5-3-4. Classification des antibiotiques d'après leur spectre d'action

Les antibiotiques varient considérablement dans leurs champs d'efficacité. Le spectre d'activité d'un antibiotique liste les groupes, les genres ou les espèces sur lesquelles s'exerce l'action inhibitrice ou destructrice de l'antibiotique. Il dépend de la perméabilité de la bactérie à l'antibiotique, de la présence ou de l'absence de la cible ou d'enzymes aptes à dégrader l'antibiotique.

Beaucoup sont des antibiotiques à spectre étroit, c'est-à-dire qu'ils ont une efficacité limitée à une variété restreinte de genres ou groupes bactériens (tableau 1). D'autres sont peu spécifiques et ont un large spectre, ils agissent sur des bactéries de différents genres (nombreux types d'agents pathogènes différents). Exemple les antibiotiques de la famille des cyclines sont des inhibiteurs des cocci à Gram positif, bacilles à Gram positif, bacilles à Gram négatif, les *Borrelia*, les rickettsies, divers anaérobies, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia*.

Tableau 1 : Spectres d'action de quelques antibiotiques.

Famille	Antibiotiques	Gram positif	Gram négatif
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	imipénème	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+

