

## MECANISME D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

### Introduction

Les antibiotiques se distinguent essentiellement par leur toxicité sélective dirigée contre les bactéries. Cette toxicité est directement liée à leur mécanisme d'action : la plupart des antibiotiques agissent par inhibition spécifique chez les bactéries de certaines chaînes du métabolisme au niveau d'une étape précise qui constitue leur site d'action ou cible moléculaire. Les réactions inhibées sont essentiellement des réactions de synthèse : synthèses protéiques, synthèse du peptidoglycane, des acides nucléiques, des folates.

### I/ Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse du peptidoglycane

La synthèse du peptidoglycane (PG) comporte 3 étapes :

- élaboration dans le cytoplasme des précurseurs du dioside élémentaire, notamment le nucléotide de Park ;
- formation dans la membrane du dioside élémentaire porteur des chaînes peptidiques ;
- constitution dans la paroi de la réticulation grâce à une réaction de transpeptidation.

#### 1°) La fosfomycine

Son mécanisme d'action se situe au début de la synthèse du PG ; elle inhibe la pyruvyl-transférase.

#### 2°) La bacitracine

Elle inhibe la synthèse du PG en se fixant sur le lipide transporteur des nucléotides précurseurs au travers de la membrane cytoplasmique dont elle empêche la phosphorylation.

#### 3°) La vancomycine, la ristocétine et la teicoplanine

Leur mécanisme d'action se situe à la fin de la synthèse du PG.

#### 4°) Les $\beta$ -lactamines

Elles inhibent la dernière étape de la synthèse du PG notamment la transpeptidation par analogie structurale entre leur molécule et le dipeptide D-alanyl-D-alanine qui est le substrat naturel des enzymes fixées sur la membrane cytoplasmique.

Ces enzymes qui lient les pénicillines et les céphalosporines sont également dénommées les protéines de liaison aux pénicillines (PLP).

La nature des PLP est relativement spécifique d'espèce et leur nombre varie d'une espèce à l'autre.

Chez les bactéries à Gram +, les  $\beta$ -lactamines atteignent facilement leur cible, car elles diffusent passivement à travers le PG.

Chez les bactéries à Gram -, les  $\beta$ -lactamines diffusent dans le PG après avoir franchi la membrane externe par l'intermédiaire des porines.

### II/ Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires

#### 1°) Les polymyxines

Elles agissent au niveau de la membrane externe des bactéries à Gram -. A ce niveau les polymyxines se combinent avec le lipopolysaccharide et les phospholipides et désorganisent ainsi la membrane. Puis la membrane cytoplasmique est atteinte à son tour, ce qui entraîne la sortie des constituants intracellulaires.

## 2°) Les gramicidines et la tyrocidine

Elles lèsent la membrane cytoplasmique, par réaction avec les phospholipides qui la constituent.

## III/ Antibiotiques inhibant les synthèses protéiques

La synthèse des protéines comporte 4 étapes :

- activation des synthétases spécifiques puis formation des amino-acyl-ARN-t ;
- initiation de la synthèse de la chaîne peptidique ;
- élongation du peptide
- terminaison et libération de la protéine.

### 1°) Les aminosides

Les aminosides perturbent la synthèse des protéines au niveau du ribosome.

### 2°) Les macrolides, lincosamides et streptogramines

Les MLS inhibent les synthèses protéiques au niveau du ribosome. Ils se fixent tous au niveau de la sous-unité 50 S.

### 3°) Les tétracyclines

Elles se fixent sur la sous-unité 30 S et peut-être la sous-unité 50 S. Elles bloquent la phase d'élongation de la synthèse protéique.

### 4°) Le chloramphénicol

Il se fixe sur la sous-unité ribosomale 50 S, bloque la translocation. Un second site de fixation se trouve sur la sous-unité 30 S.

### 5°) L'acide fusidique

Il inhibe la phase d'élongation des synthèses protéiques : il bloque la translocation.

## IV/ Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques

### 1°) Les rifamycines

Les rifamycines se fixent sur l'ARN-polymérase ADN-dépendante des bactéries et bloquent la synthèse de l'ARN-m au stade d'initiation.

### 2°) Les quinolones

L'acide nalidixique inhibe la synthèse de l'ADN par blocage d'une enzyme essentielle : l'ADN-gyrase. L'acide nalidixique inhibe l'activité de la sous-unité A de cette enzyme. Les quinolones inhibent la réplication des plasmides.

### 3°) La novobiocine

Elle inhibe la réplication de l'ADN en empêchant la fixation de l'ATP sur la sous-unité B de l'ADN-gyrase, phénomène fournissant l'énergie nécessaire au fonctionnement de cette enzyme.

### 4°) Les 5-nitro-imidazolés

Ils se fixent sur l'ADN, au niveau des régions riches en adénine et thymine et provoquent des coupures des brins et un déroulement de l'ADN.

### 5°) Les nitrofuranes

Leur cible principale est l'ADN. Les dérivés réduits provoquent des coupures et substitutions de bases.

## V/ Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des folates

### 1°) Les sulfamides

Ils inhibent de façon compétitive la dihydroptéroate synthétase en raison de l'analogie de structure entre la molécule de sulfamide et celle de l'acide para-amino-benzoïque.

La synthèse de l'acide dihydrofolique est ainsi bloquée.

### 2°) Le triméthoprim

Le triméthoprim agit par inhibition de la dihydrofolate-réductase bactérienne par analogie de structure entre le triméthoprim et le noyau ptéridine de l'a. dihydrofolique.

La synthèse de l'a. tétrahydrofolique est ainsi bloquée.

## VI/ Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse des acides mycoliques

Les acides mycoliques, constituants caractéristiques de mycobactéries sont formés de longues chaînes d'acides gras ramifiés. Ils sont liés au PG par l'intermédiaire d'un polysaccharide, l'arabinogalactane. Leur biosynthèse se fait selon une série de réactions enzymatiques dont certaines requièrent comme coenzyme le NAD.

Leur synthèse peut être inhibée par des analogues structuraux du nicotinamide tels que les dérivés de l'a. isonicotinique (isoniazide, éthionamide et prothionamide) et le pyrazinamide.