

ANTIBIOTIQUES

cibles bactériennes et mécanismes d'action

2024-2025 - DIU pathologies infectieuses :
Prévention, vaccination, traitement

Prof. Alban LE MONNIER

Université Paris-Saclay

Département D4 Sémiologie - Biologie Médicale

Institut Micalis, UMR 1319 Université Paris Saclay,
INRAE, AgroParisTech, Bactéries Pathogènes et Santé

alban.le-monnier@universite-paris-saclay.fr

Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph

Service de Microbiologie Clinique

Plateforme de de dosages des anti-infectieux

alemonnier@ghpsj.fr

Plan du cours

- Histoires d'antibiotiques
- Définitions
 - Bactéricidie et bactériostase
 - Spectre d'action
 - Pharmacodynamie et pharmacocinétique
 - Détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques
- Mécanismes d'actions des principaux antibiotiques
 - antibiotiques ciblant la paroi bactérienne
 - antibiotiques ciblant la membrane
 - antibiotiques inhibant la synthèse protéique
 - antibiotiques ciblant l'ADN
 - antibiotiques ciblant la synthèse de précurseurs métaboliques

Histoires d'antibiotiques

Un exemple d'innovation médicale ...



Avant les Antibiotiques

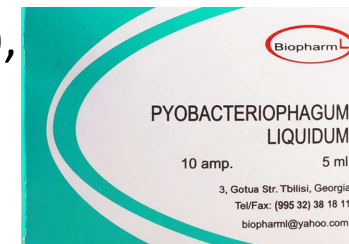
Pathologies infectieuses d'origine bactérienne

Histoire naturelle : guérison spontanée ou mortalité

Tuberculose, Pneumonie, Méningite, Typhoïde, Choléra, Syphilis, ...

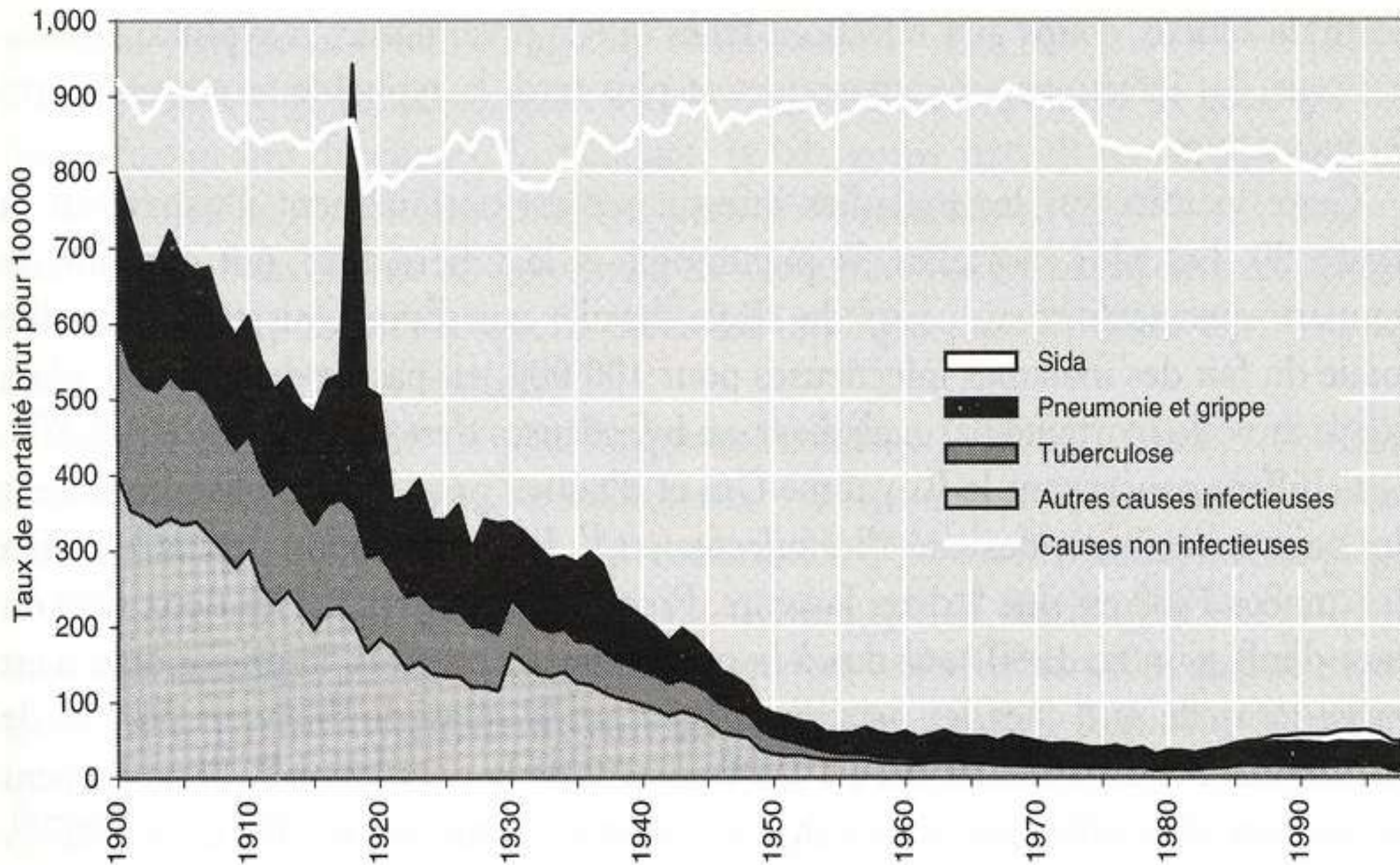
Recours à des alternatives parfois très toxiques

- Saignées, ventouse ou sangsues (la purge des fluides et des humeurs),
- Traitements à base de dérivés naturels plantes (miel et cicatrisation, artémisinine, écorce de quinquina, ...)
- Utilisation de métaux lourds : dérivé de l'arsenic (syphilis), mercure, colorants ...
- Phages, immun-sérums, ...



Felix D'Hérelle

Causes de mortalité en France



=> mortalités néonatale et infantile très importantes

Par un heureux hasard : le 3 septembre 1928 Alexander Fleming découvre la pénicilline



Alexander Fleming (1881-1955)
Il découvre la pénicilline en 1928

Alexander Fleming (1929) : Staphylocoque inhibé par substance produite par une « moisissure » contaminante de la culture (*Penicillium notatum*) => Pénicilline G
Prix Nobel de médecine en 1945

1877 : Pasteur et Joubert observent qu'un micro-organisme se multiplie mal dans un liquide envahi de moisissures.

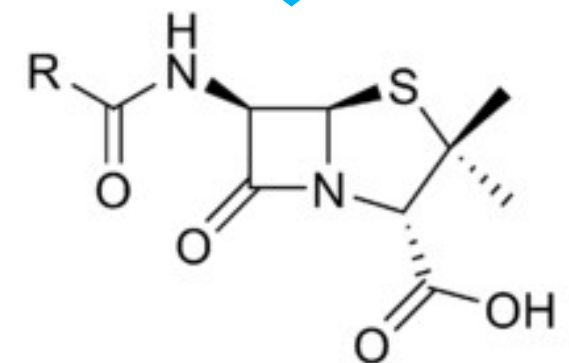
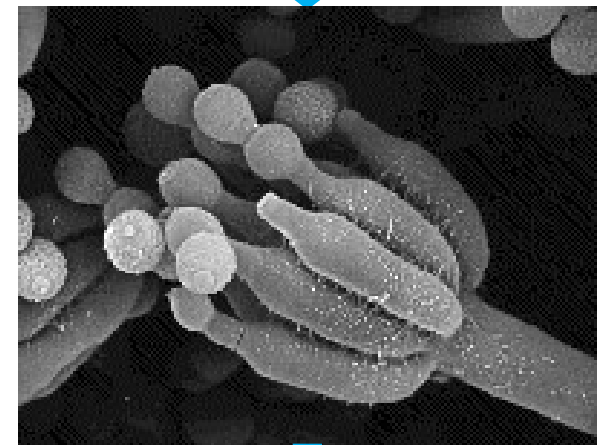
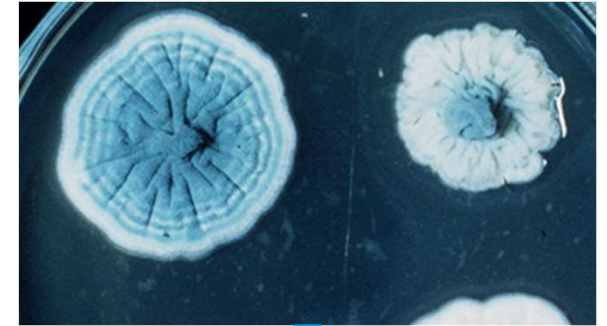
1928 : Fleming découvre un pénicillium sur une boîte de Pétri. Il met en évidence l'inhibition du staphylocoque doré par cette culture de pénicillium.

1942 : production industrielle de la pénicilline qui sera utilisée et bénéfique pendant la 2ème guerre mondiale.

1897: Ernest Duchesne observe que les palefreniers, pour éviter que les plaies de leurs chevaux ne s'infectent les enduisent de moisissures recouvrant les cuirs placés dans des endroits chauds, humides et sombres des écuries. Il décrit ainsi l'inhibition de la croissance des micro-organismes par une moisissure : un pénicillium.

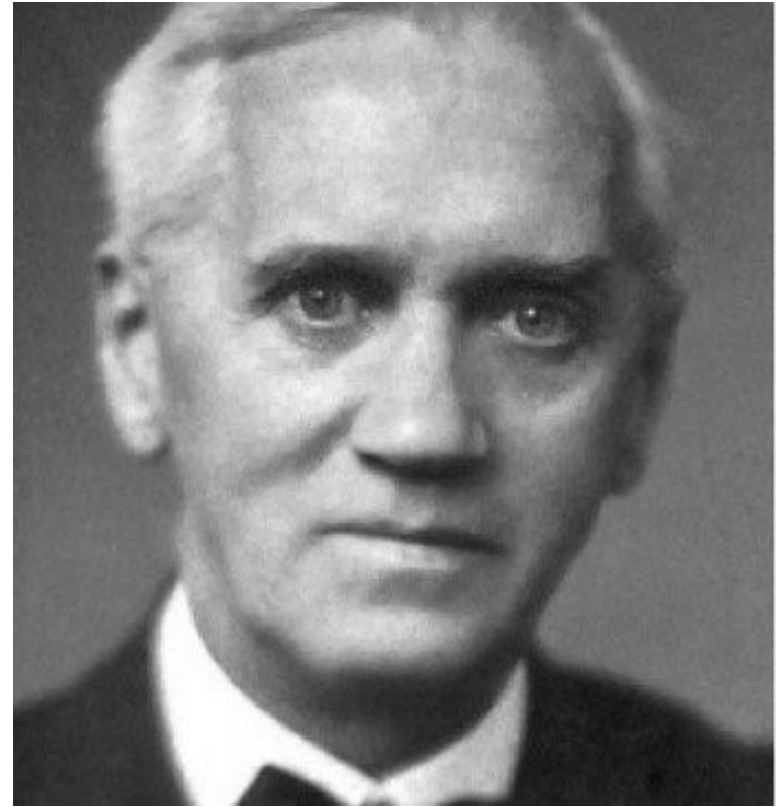
1940 : Chain obtient une forme stable et utilisable in-vivo (essais sur des souris) de la pénicilline. Elaboration du 1er antibiotique.

Production « artisanale » de pénicilline en 1940 dans le laboratoire de Florey à l'Université d'Oxford, dans ... des bidons de lait.



Thanks to PENICILLIN
...He Will Come Home!







Gerhard DOMAGK - Prix Nobel en 1939

découverte de la sulfamidochrysoïdine,
commercialisé en 1935 sous le nom de Prontosil

Les principaux antibiotiques d'origine naturelle

Année	Molécule	Origine
1929	Pénicilline G	<i>Penicillium notatum</i>
1944	Streptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>
1945	Céphalosporine C	<i>Cephalosporium acremonium</i>
1946	Chlortétracycline	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
1947	Chloramphénicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>
1948	Rifamycine SV	<i>Streptomyces mediterranei</i>
1952	Erythromycine	<i>Streptomyces erythreus</i>
1954	Spiramycine	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
1955	Pristinamycine	<i>Streptomyces pristinaspiralis</i>
1955	Lincomycine	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
1956	Kanamycine	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
1963	Gentamicine	<i>Micromonospora purpurea</i>
1967	Tobramycine	<i>Streptomyces tenebrarius</i>

Antibiotique	Année de mise sur le marché	Année de détection des premières résistances acquises (espèces concernées)
Pénicilline	1943	1940 (<i>Staphylococcus aureus</i>)
Streptomycine	1947	1946 (<i>Shigella spp</i>)
Tétracycline	1952	1953 (<i>Shigella dysenteriae</i>)
Méticilline	1960	1961 (<i>Staph. aureus</i>)
Acide nalidixique	1964	1966 (<i>Escherichia coli, Shigella spp</i>)
Gentamicine	1967	1969 (<i>Staph. aureus</i>)
Vancomycine	1972	1987 (entérocoques)
Céfotaxime	1981	1981 (<i>Enterobacter cloacae, Pseudomonas aeruginosa</i>)* 1983 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)**
Linézolide	2000	1999 (<i>Enterococcus faecium</i>)
Daptomycine	2003	1991 (<i>Staph. aureus</i>)

* Hyperproduction de céphalosporinase AmpC

** Béta-lactamase à spectre étendu

Histoire des antibiotiques

Immense espoir pour vaincre les maladies infectieuses contagieuses, souvent mortelles

Chimiothérapie antibactérienne : 1909 - Erlich

Observation de l'action inhibitrice de certains micro-organismes

envers d'autres dans un but de survie dans la compétition avec des bactéries concurrentes

Production en masse de la pénicilline pendant la 2^{ème} guerre mondiale

=> traitement d'infections cutanées, de la syphilis, des blessures de guerre surinfectées, ...

Apparition d'autres principes actifs

- Sulfamides
- Streptomycine (1944 - contre la tuberculose)

Mais apparition rapide de résistances bactériennes

Ex : *Staphylococcus aureus* résistant à la pénicilline (90% des souches)

Course pour la mise au point de nouvelles molécules

Apparition de substances hémi-synthétiques (modification des molécules afin de diminuer leur toxicité, améliorer leur biodisponibilité et élargir leur spectre et contourner l'émergence de résistance ...)

Emergence de bactéries résistantes à « tous » les antibiotiques :

bactéries hautement résistante émergente (BHRe ou super bug)

Vers une ère post-antibiotique où comment l'homme a tué le miracle !

Histoire des antibiotiques



Alexander Fleming (1881-1955)
Il découvre la pénicilline en 1928

Découvreur de la pénicilline en 1928,
Alexander Fleming avait prévenu qu'une
utilisation irraisonnée entraînerait des
résistances

NY Times : Fleming 1945

*« Ceux qui abuseront de la pénicilline
seront moralement responsables de la
mort de patients qui succomberont
aux germes résistants,
j'espère que fléau pourra être évité ... »*

Définitions

Les antibiotiques : des médicaments pas comme les autres ...

Introduction

Il existe différents moyens pour détruire les agents infectieux

Spécifiques de groupe de micro-organismes

- **Antibiotiques** (bactéries)
- **Antiviraux** (virus)
- **Antifongiques** (champignons)
- **Antiparasitaires** (Parasites)



Action générale

- **Antiseptiques et désinfectants**
- Procédés physiques (UV...) ou chimiques (stérilisation par autoclavage, produits utilisés pour la désinfection de haut niveau des endoscopes...)
- Immunité du patient (innée ou acquise)

Qu'est-ce qu'un antibiotique ?

Antibiotique

(du grec anti "contre", et bios "la vie")

substance chimique active naturelle ou synthétique qui détruit les bactéries (**effet bactéricide**) ou bloque la croissance des bactéries (**effet bactériostatique**)

Origine naturelle

Il existe plus de 10 000 molécules connues avec action antibiotiques, la plupart d'entre elles sont des produits naturels synthétisés par

- des procaryotes
- des champignons
- des végétaux supérieurs
- des animaux
- des lichens

Origine hémi-synthétique ou synthétique

Criblage de banque de molécules (« tamis »)



COMPTE RENDU

Résistance aux antibiotiques : la piste des alligators

Par Nathaniel Herzberg

LE MONDE SCIENCE ET TECHNO | Le 09.03.2015 à 16h25 • Mis à jour le 09.03.2015 à 21h12



Crédits : Altaf Qadri / AP

Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon différents critères

- **Leur origine:** molécules naturelle élaboré par un organisme ou transformées par hemi-synthèse ou produit de synthèse (chimie thérapeutique et pharmacognosie)
- **Leur nature chimique :** elle très variable et est souvent basée sur une structure de base permettant le classement en famille (es bêta-lactamines , aminosides, macrolides, quinolones, cyclines ...)
- **Leur mode d'action:** ils agissent sur une cible bactérienne spécifique.
- **Leur spectre d'activité :** c'est la liste des espèces bactériennes sur lesquelles un antibiotique est actif. Le spectre est propre à chaque antibiotique. Il peut varier dans le temps suite à l'apparition de résistance bactérienne (résistance acquise)

Définitions

Bactéricidie activité d'un antibiotique qui entraîne la mort des bactéries (diminution de 3 ou 4 Log) elle est fonction de la concentration et de sa durée d'action

Bactériostatique diminution de la croissance bactérienne sans mort cellulaire. lorsque cette activité est maximale, le nombre de bactéries reste égale à celui de l'inoculum

CMB **Concentration minimale bactéricide**
concentration pour laquelle il n'y a que 0,01% de bactéries survivantes

CMI **Concentration minimale inhibitrice**
concentration d'antibiotique la plus faible à laquelle il n'y a pas de croissance visible (CMI-50 ou CMI-90).

PK/PD **Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques**
Devenir de la molécule dans l'organisme (ADME)
Description de l'action de la molécule sur sa cible

Mécanismes d'action des antibiotiques

Pharmacodynamie des antibiotiques

décrit les effets qu'un principe actif produit sur l'organisme

Action spécifique sur les bactéries (pas d'action sur les virus et les champignons)



étape essentielle de leur développement : cibles

Synthèse de la paroi

Synthèse de l'ADN

Synthèse des protéines

Production d'énergie

Toxicité sélectivement dirigée contre les bactéries

Toxicité moindre contre les cellules de l'organisme humain

Effets à faibles concentration (mg/L) et lentement (heures)

Peu d'effets
secondaires
indésirables

Effet bactériostatique vs. bactéricide

Antibiotique bactériostatique

ATB qui inhibe la croissance des bactéries sans les tuer ou en ne diminuant pas l'inoculum bactérien de manière significative aux doses thérapeutiques

Utilisation

- dans les infections sans critère de gravité
- chez le sujet immunocompétent

Antibiotique bactéricide

Permet une réduction de l'inoculum bactérien de 4 log

=> 99,99% de mortalité

=> 0,01% de survivants par rapport à l'inoculum de départ

Utilisation indispensable (lorsque c'est possible) pour :

- Les infections sévères (méningites, endocardites, pneumopathies nosocomiales)
- Les infections chez l'immunodéprimé

Vitesse de bactéricidie

Activité d'un ATB in vivo peut dépendre de 2 paramètres :

- **Le temps**
- **La concentration**

Activité influencée
par le temps
= ATB temps dépendant



La concentration en ATB au niveau
du site infecté doit être > CMI
aussi longtemps que possible
Ex : β -lactamines, glycopeptides,
macrolides

Fractionner la dose journalière

Activité influencée
par la concentration
= ATB concentration dépendant

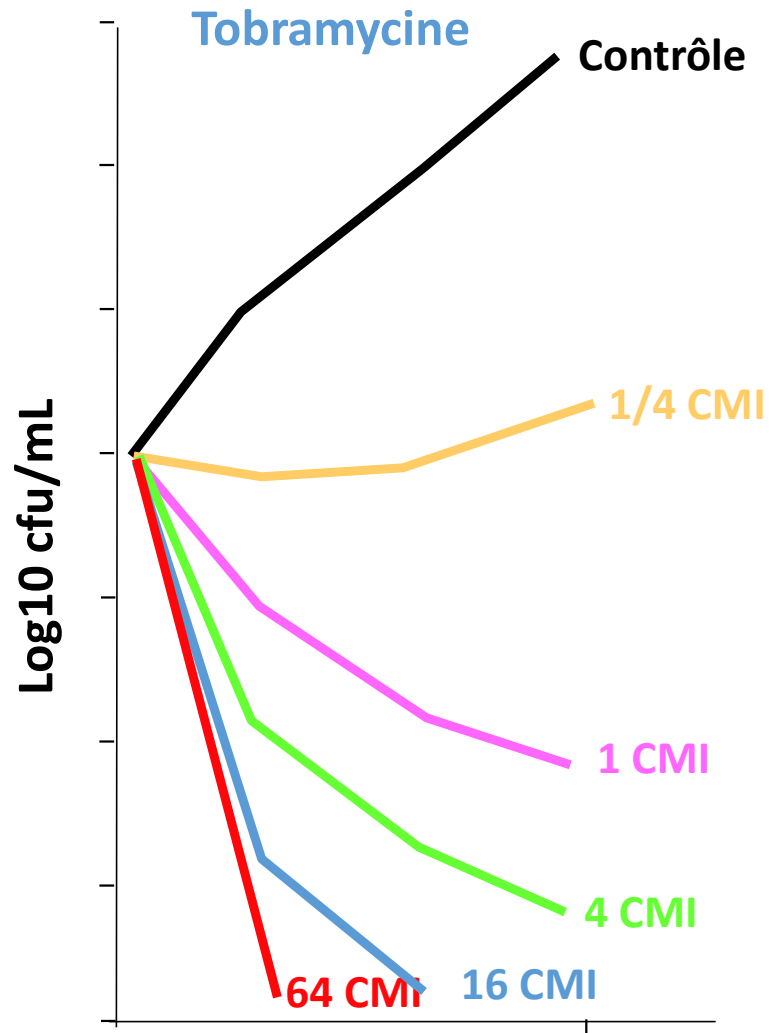


La concentration maximale en ATB (pic)
au niveau du site infecté doit être
La plus élevée possible
Ex : **aminosides**, quinolones

Dose unique journalière

Bactéricidie concentration-dépendante

Exemple: Aminosides, Fluoro-Quinolones



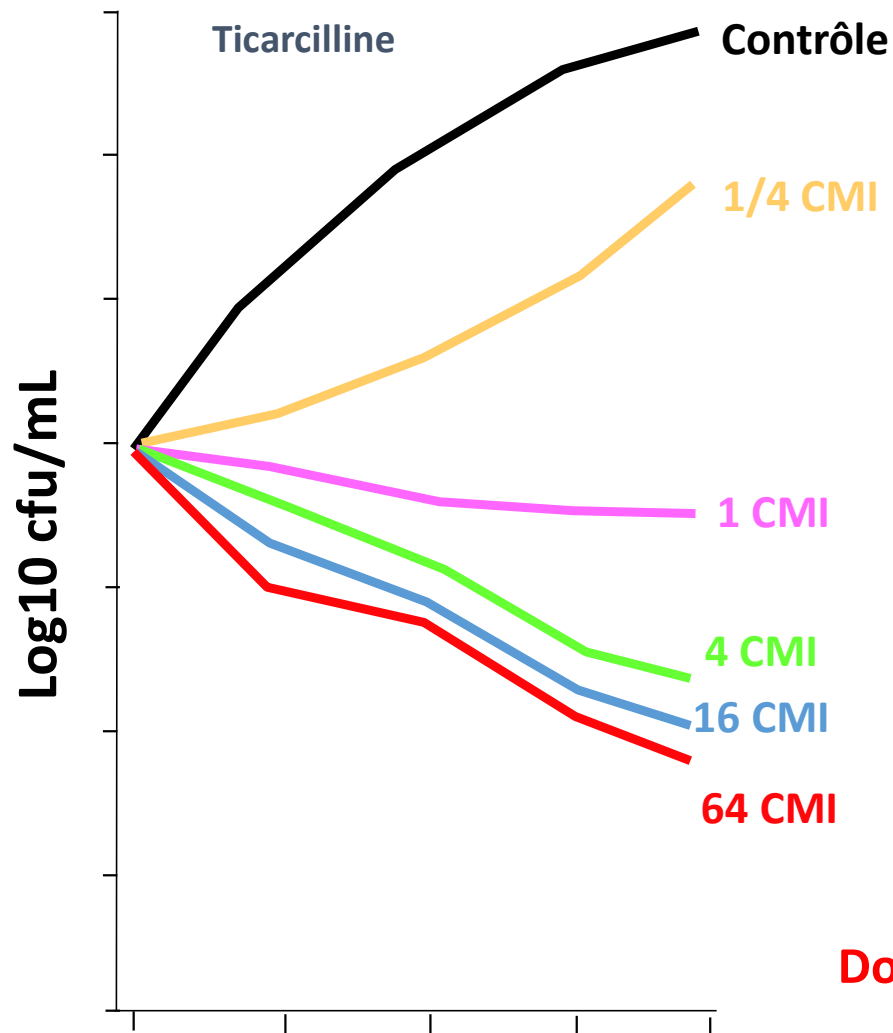
- Effet proportionnel à la concentration d'antibiotique
- Jusqu'à une concentration au-delà de laquelle il n'y a plus d'accroissement de la létalité

Objectif : atteindre des concentrations élevées => administrer de fortes doses : DUJ avec les aminosides.

Dosage de la concentration au PIC +++

Bactéricidie temps-dépendante

Exemples : β -lactamines, Glycopeptides



- Effet de type « tout ou rien »
- activité maximale à partir du moment où l' ATB dépasse une certaine concentration

Objectif : ne pas descendre en dessous de cette concentration : importance des administrations régulières

Dosage de la concentration en RESIDUELLE +++

Mécanismes d'action des antibiotiques

Pharmacocinétique des antibiotiques

l'étude du devenir d'une molécule après son administration dans l'organisme

Soumis à un ensemble de processus

Absorption
Diffusion
Élimination



Caractéristiques pharmaco-cinétiques

Propre à chaque famille d'antibiotiques

- pic et résiduelle (efficacité/toxicité)
- demi-vie
- Liaison aux protéines plasmatiques

Spectre d'activité des antibiotiques ?

Spectre d'activité théorique ou naturel avant toute utilisation en thérapeutique

Actif sur un ensemble d'espèce bactérienne : **souches sauvages ou sensibles**

Inactif sur certaines espèces bactériennes : **souches sauvages résistantes**
(**résistance naturelle** = critères d'identifications de famille ou espèce bactérienne)

Le problème : l'utilisation des antibiotiques favorise l'émergence de la résistance

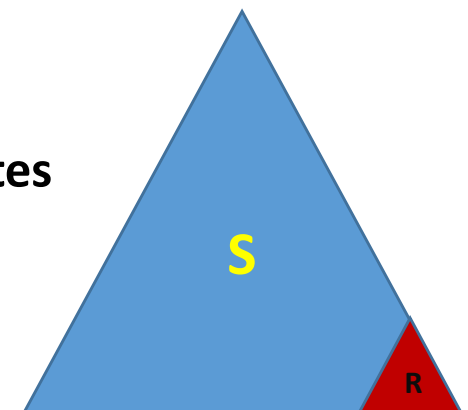
Acquisition de résistance

- Vectorisés via des gènes de résistance : transfert de gènes
- Secondaires à des mutations ponctuelles

Sélection sous antibiotique de souches résistantes préexistantes

Souches sauvages résistantes

Importance de l'étude la sensibilité
aux antibiotiques



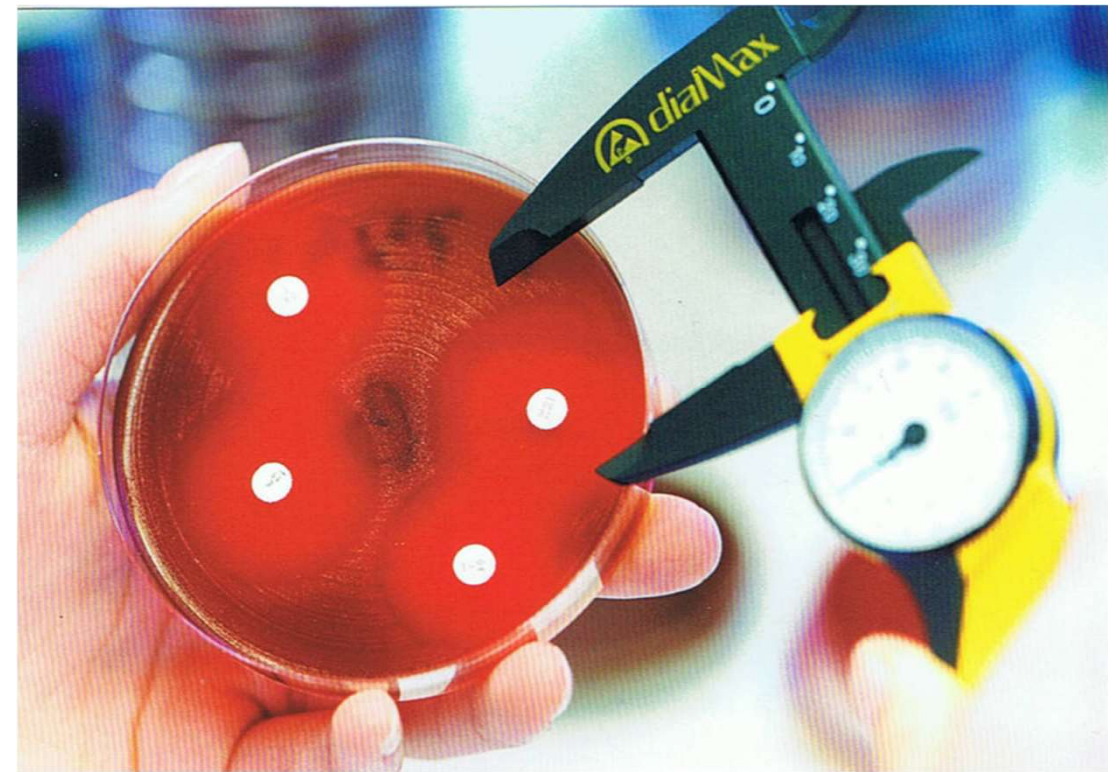


Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

Antibiogramme

Objectifs

- Confirmer le diagnostic d'espèce ou de genre par la mise en évidence des résistances naturelles attendues
- Mettre en évidence mes les résistances acquises par la bactérie



Spectres d'activité et recommandations

Le spectre de l'antibiotique sur les différentes espèces bactériennes est un élément essentiel à prendre en compte lors de l'initiation d'une antibiothérapie.

Il est régulièrement mis à jour et publié dans le Résumé des Caractéristiques du Produit des antibiotiques, que l'on peut retrouver sur les sites :

www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

www.ca-sfm.org

www.eucast.org

sfm
Société Française
de Microbiologie

EUCAST EUROPEAN COMMITTEE
ON ANTIMICROBIAL
SUSCEPTIBILITY TESTING
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

**Comité de l'antibiogramme
de la
Société Française
de Microbiologie**

Recommandations 2016
V.1.0 Février

Coordonnateur :
François JEHL
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
Tél : 03 69 55 14 54 (Hôp) ;
03 68 85 37 81 (Fac.)
E-mail : jehi@unistra.fr ;
francois.jeh1@chru-strasbourg.fr

Secrétaire :
Gérard LINA
CHU de Lyon
Tél : 04 78 66 44 93 (Hôp) ;
04 78 11 86 57 (Fac.)
E-mail : gerard.lina@univ-lyon1.fr

Membres :
Richard BONNET, Jean-Pierre BRU, François CARON,
Christian CATTOEN, Vincent CATTOIR, Hubert CHARDON,
Patrice COURVALIN, Luc DUBREUIL, Vincent JARLIER,
Agnès LEFORT, Audrey MERENS,
Marie-Hélène NICOLAS-CHANOINE, Patrick PLESIAI,
Marie-Cécile PLOY, Claude-James SOUSSY,
Emmanuelle VARON, Philippe WEBER.



- Organization
- EUCAST News
- Clinical breakpoints
- Expert rules and intrinsic resistance
- Resistance mechanisms
- Guidance documents
- MIC distributions and ECOFFs
- Zone distributions and ECOFFs
- AST of bacteria
- AST of mycobacteria
- AST of fungi
- AST of veterinary pathogens
- Frequently Asked Questions (FAQ)
- Meetings
- Presentations and statistics
- Warnings!
- Documents
- Videos from EUCAST




10 May 2016

The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - EUCAST

EUCAST is a standing committee jointly organized by ESCMID, ECDC and European national breakpoint committees. EUCAST was formed in 1997. It has been chaired by Ian Phillips (1997 - 2001), Gunnar Kahlmeter (2001 - 2012), Rafael Canton (2012 - 2016) and Christian Giske (2016 -). Its scientific secretary is Derek Brown (1997 -). Its webmaster is Gunnar Kahlmeter (2001 -). From 2016, Rafael Canton is the Clinical Data Co-ordinator and Gunnar Kahlmeter the Technical Data Co-ordinator.

EUCAST deals with breakpoints and technical aspects of phenotypic in vitro antimicrobial susceptibility testing and functions as the breakpoint committee of EMA and ECDC. EUCAST does not deal with antibiotic policies, surveillance or containment of resistance or infection control. The Steering Committee is the decision making body. It is supported by a General Committee with representatives from European and other countries, FESCI and ISC. The Steering Committee also consults on EUCAST proposals with experts within the fields of infectious diseases and microbiology, pharmaceutical companies and susceptibility testing device manufacturers.

QUICK NAVIGATION 

EUCAST News

- 27 Oct 2016
Consultation on Breakpoints for Aerococcus and Kingella
- 29 Sep 2016
Enterobacteriaceae - the correlation between MICs and zone diameters (update)
- 27 Sep 2016
Daptomycin in endocarditis caused by enterococci
- 10 Sep 2016
A new version of the EUCAST Expert Rules document is published.
- 09 Sep 2016
Legionella pneumophila - EUCAST

USE OF COOKIES

By using this website, you agree to its use of cookies. ESCMID uses **cookies to collect data** about the use of its website to improve its services.

I AGREE

MORE INFORMATION

Catégorisation des profils de sensibilité aux antibiotiques

Habituellement sensible :

composée de souches sensibles ou modérément sensibles à l'antibiotique. Le taux de résistance ne dépasse pas 10%. La réalisation d'un antibiogramme n'est pas nécessaire.

La présence d'un signe \$ signifie que l'espèce est naturellement intermédiaire (en l'absence d'un mécanisme de résistance). Ces souches forment un ensemble hétérogène pour lequel les résultats obtenus in vitro ne sont pas prédictifs d'un succès thérapeutique.

Inconstamment sensible :

le taux de résistance dépasse 10% chez des espèces naturellement sensibles, qui font l'objet d'une information sous forme de pourcentage indiquant la fréquence de résistance acquise connue. La sensibilité est donc imprévisible en l'absence d'antibiogramme.

*La présence d'un signe * signifie qu'il y a une prévalence de la résistance > 50% pour cette espèce dans au moins un pays européen.*

Naturellement résistante :

présente une résistance naturelle de haut niveau. Il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique quels que soient le type de traitement et la dose d'antibiotique utilisée (CMI > C).

Mécanismes d'action des principaux antibiotiques

cible spécifique au niveau de la cellule bactérienne



Azithromycine
Pfizer
250 mg
5 comprimés pelliculés

Izilox
7 comprimés pelliculés

MONO ZECLAR
FLARITHROMYCINE 500 mg
10 comprimés pelliculés à libération prolongée

Zithromax
AZITHROMYCINE
40 mg/ml Enfants
Poudre pour suspension buvable
1500 mg / 37,5 ml

Amoxicilline
Winthrop
500 mg
12 comprimés

Amoxicilline / Acide clavulanique
Winthrop
100 mg / 12,5 mg/ml
30 comprimés

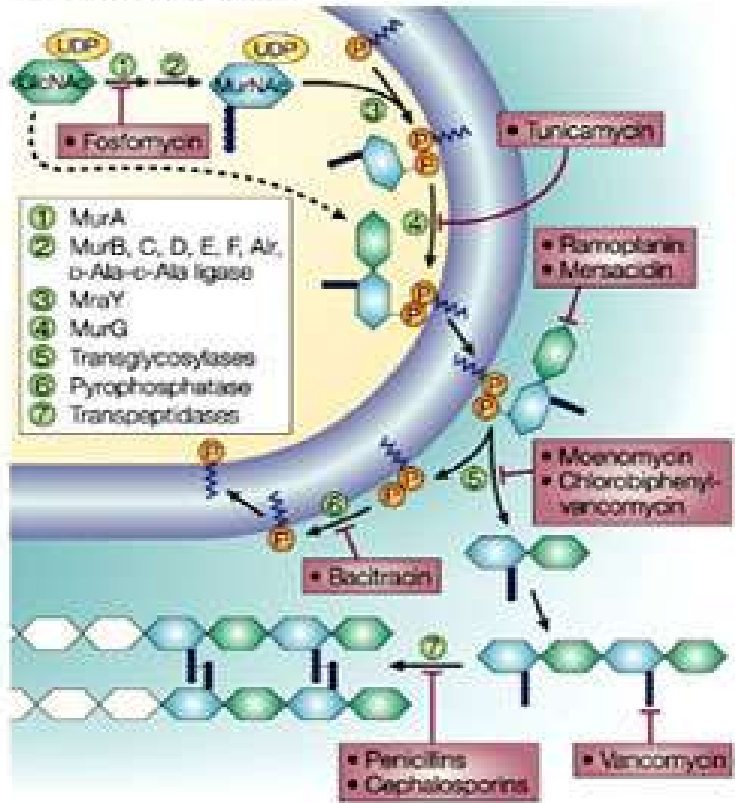
Josacine
Josamycine
500 mg / 5 ml
Granulés pour suspension buvable
Voie orale
1 flacon = 240 doses - kg
Enfant de 10 à 40 kg
astellas

Céfuroxime
Winthrop
250 mg
8 comprimés entières
Voie orale

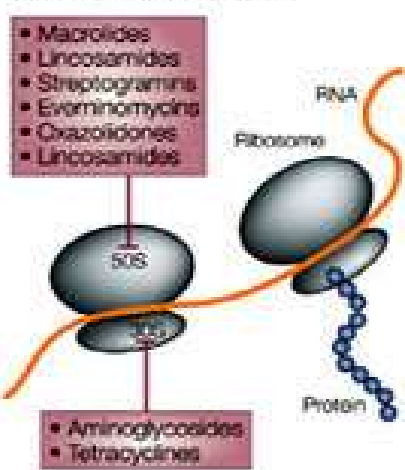
ZENTIVA
Clodoxime
va
ts et Nourrissons
40 mg/ml
100 ml
Granulés pour suspension buvable
1 Flacon de 100 ml = 300 doses productions
sanofi aventis

enfant
ZECLAR
CLARITHROMYCINE 25 mg/ml
100 ml = 332 doses - kg
Voie ORALE

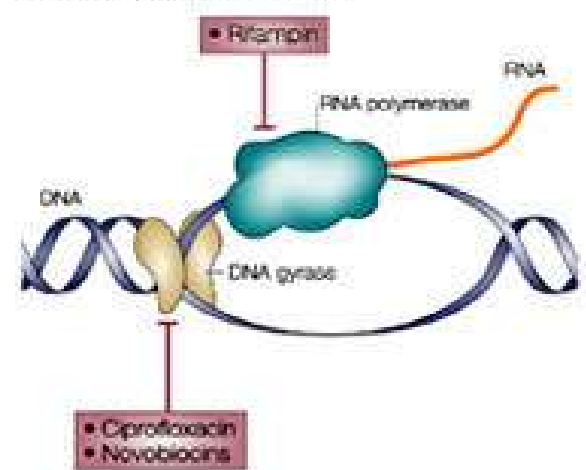
a Cell wall biosynthesis



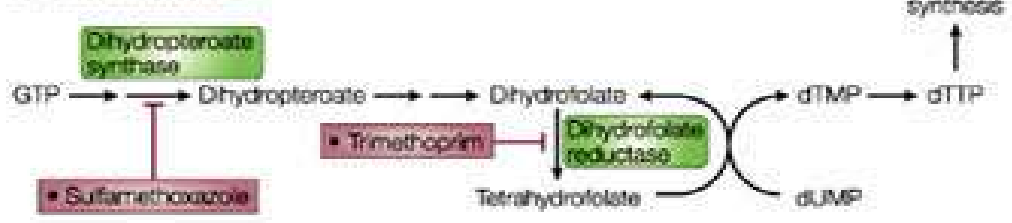
b Protein biosynthesis



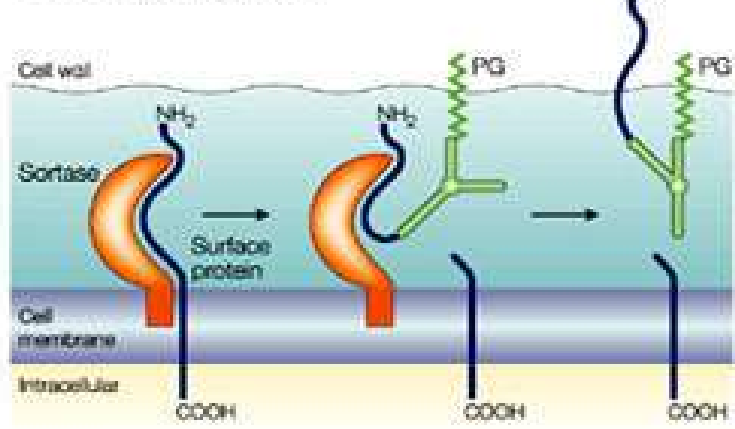
c DNA and RNA replication



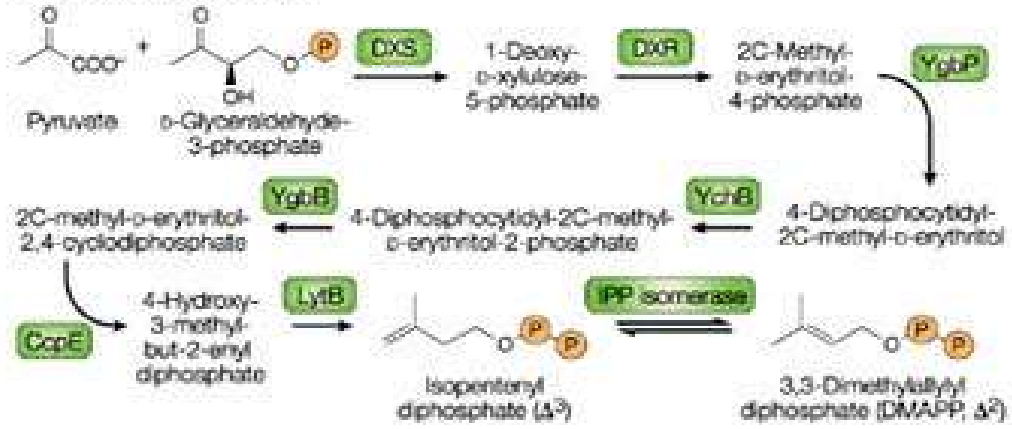
d Folate metabolism



e Cell surface decoration



f Isoprenoid biosynthesis



Cibles des antibiotiques



Critères de choix des cibles pour un antibiotique

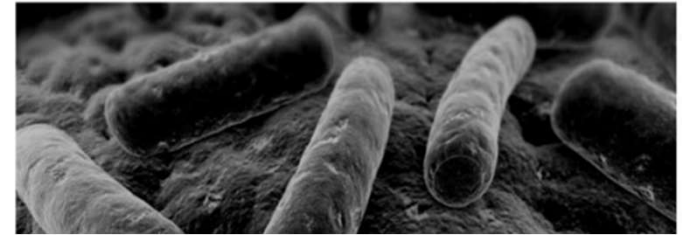
Absente des cellules eucaryotes : non toxique

Conservée dans le monde bactérien : spectre large

Non conservée : spectre étroit

Accessible au principe actif (processus pharmacocinétique)

Action spécifique (différence avec les antiseptiques)



Principales cibles des antibiotiques

La synthèse de la paroi bactérienne (béta-lactamines, glycopeptides, fosfomycine, bacitracine, colimycine, daptomycine)

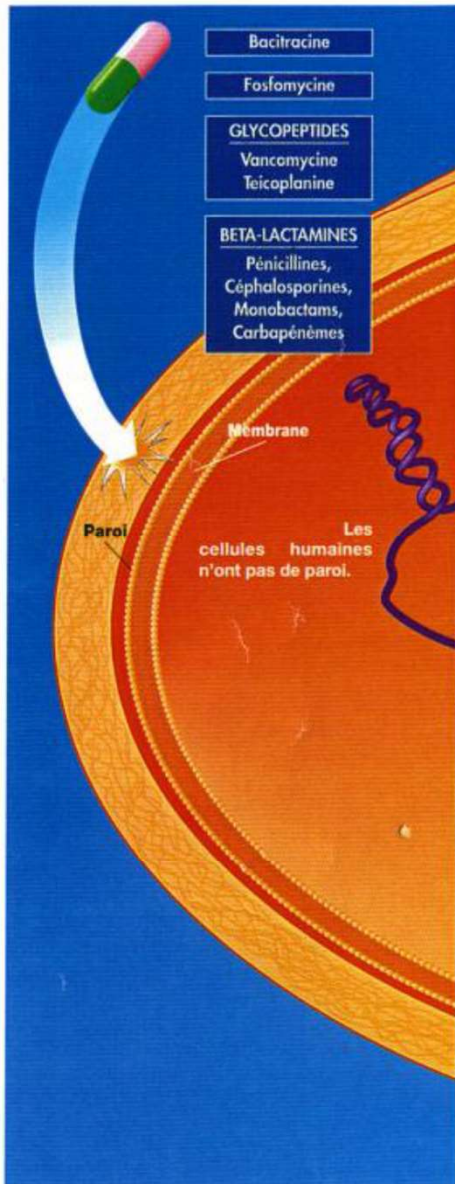
La synthèse protéique (aminosides, tetracyclines, macrolides, lincosamides, streptogramines, chloramphénicol, acide fusidique)

La synthèse des acides nucléiques (fluoroquinolones, rifampicine, metronidazole)

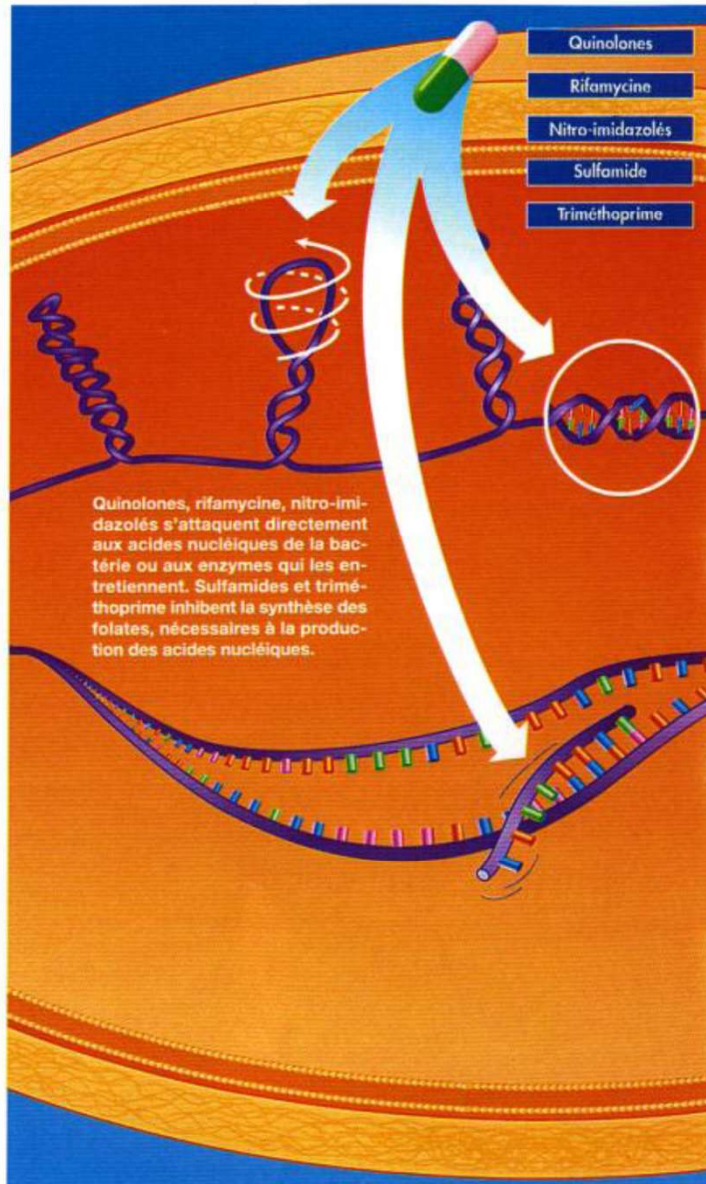
La synthèse de divers métabolites (trimethoprime, sulfonamides, isoniazide)

Stratégies d'action des antibiotiques

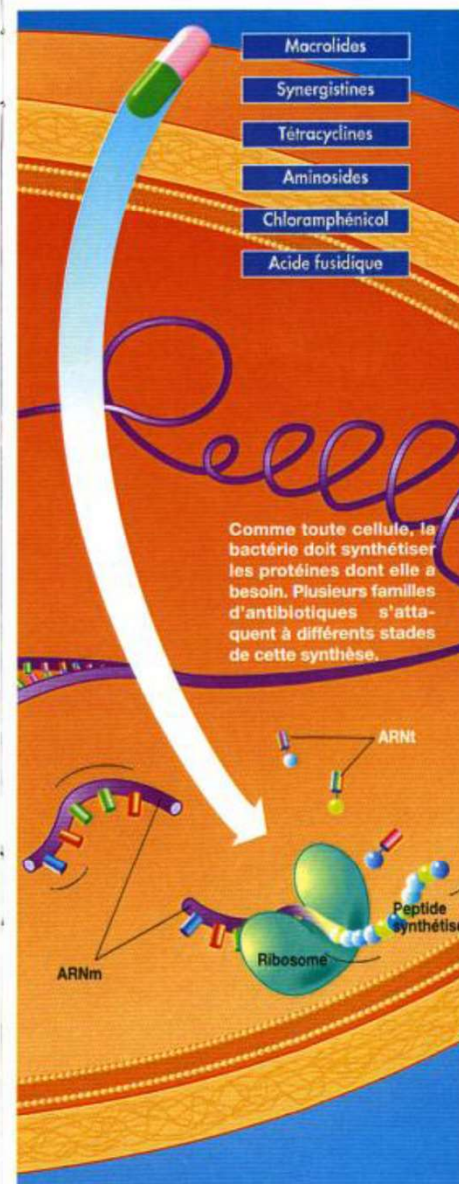
1 INHIBER LA SYNTHÈSE DE LA PAROI



2 INHIBER LA SYNTHÈSE OU L'EXPRESSION DE L'ADN



3 INHIBER LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES BACTÉRIENNES



4 DETRUIRE LA MEMBRANE CELLULAIRE



Cibles des principales classes d'antibiotiques

* Effet bactéricide

Inhibiteurs de la synthèse des protéines

Action sur le ribosome

Macrolides et dérivés (50S)
Aminosides (30S)*
Cyclines (30S)
Phénicolés (50S)
Acide fusidique
Oxazolidinones

Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique

Sulfamides et dérivés
(diaminopyrimidines)
Acide para-amino-salicylique

Action sur l'ARN polymérase (transcription)
Rifampicine*

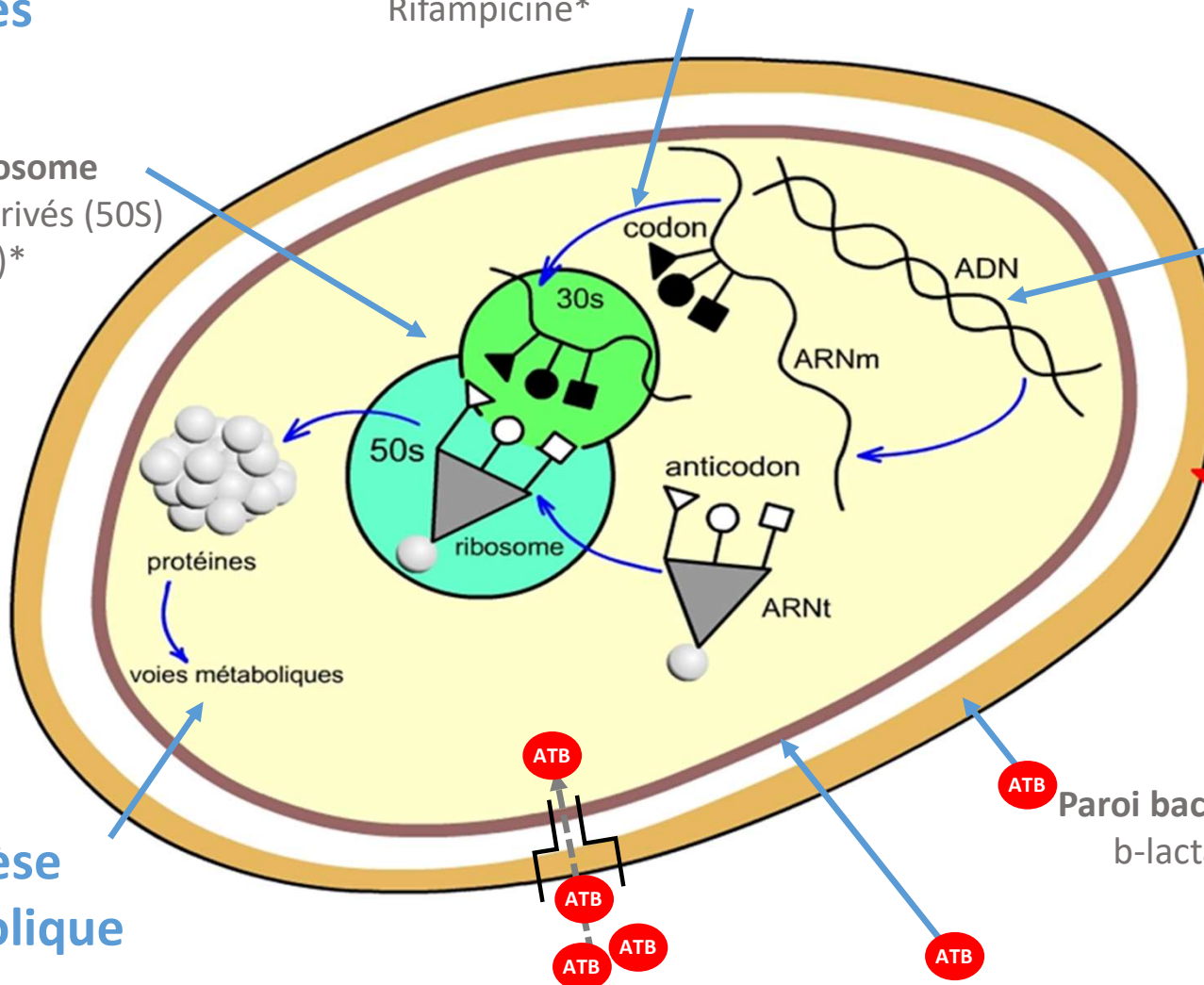
Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques

Inhibition de la réplication
(Fluoro)quinolones*
Imidazolés
Novobiocine
Nitrofuranes

Inhibiteurs de la synthèse des enveloppes bactériennes

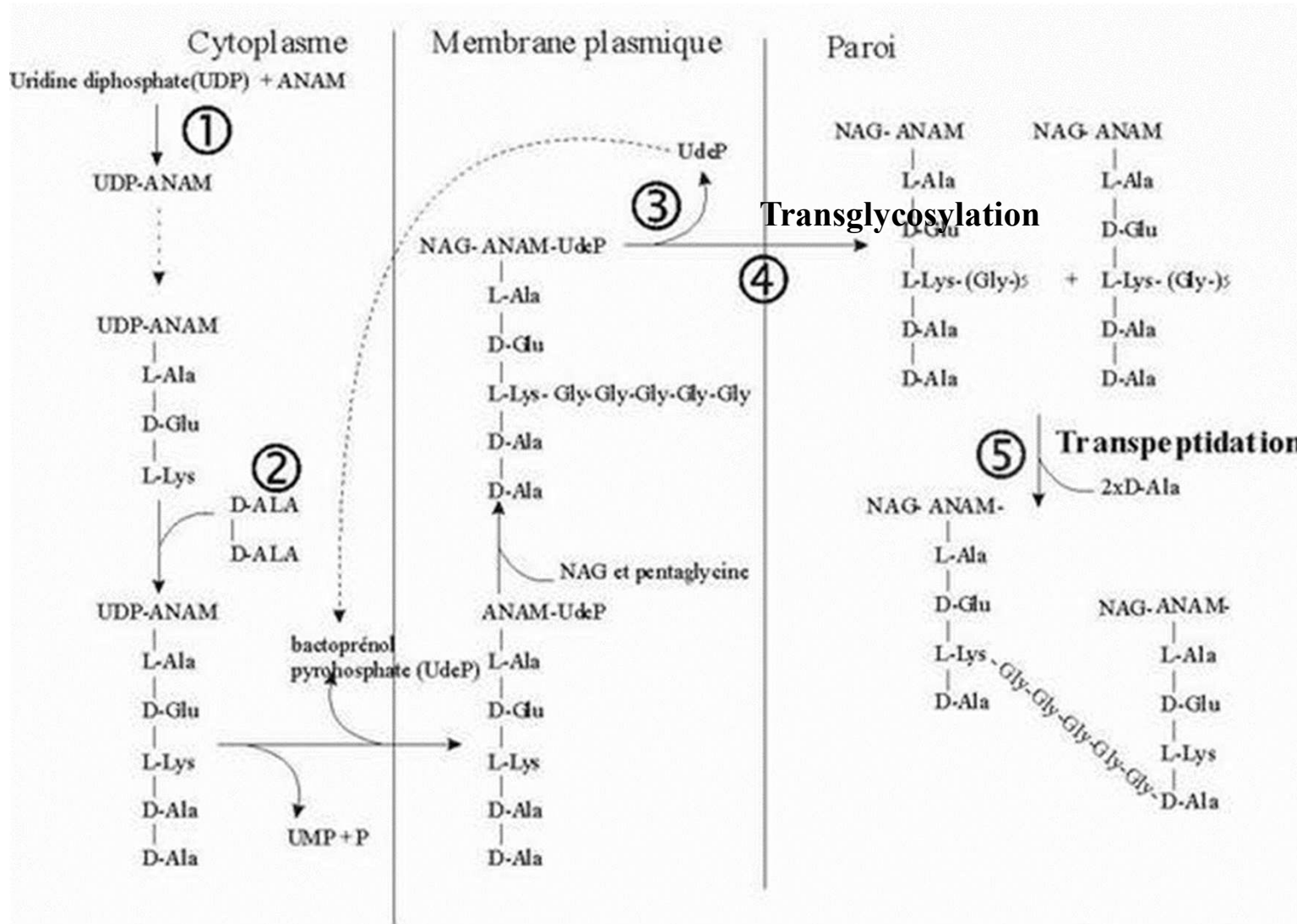
Paroi bactérienne (synthèse du PG)
b-lactamines* et glycopeptides*
Fosfomycine*
Bacitracine, cyclosérine

Enveloppe membranaire
Polymixines* et Lipopetides



Antibiotiques ciblant
la paroi bactérienne

Cibles d'action des antibiotiques actifs sur la paroi



- 1- **Fosfomycine** : bloque la formation de l'UDP-ANAM
- 2- **Cyclosérine** : bloque la formation du dipeptide d'alanine (D-ALA D-ALA)
- 3- **Bacitracine** : empêche le recyclage du bactopréno
- 4-5- **Glycopeptides** : empêche la liaison des nouveaux éléments de synthèse avec le PG déjà existant (bloque transglycosylation)
- 5- **Bêta-lactamines** : (pénicillines et céphalosporines) bloquent la transpeptidation

Structure unique spécifique du monde bactérien = cible idéale pour ATB inactif sur les cellules eucaryotes

Peptidoglycan

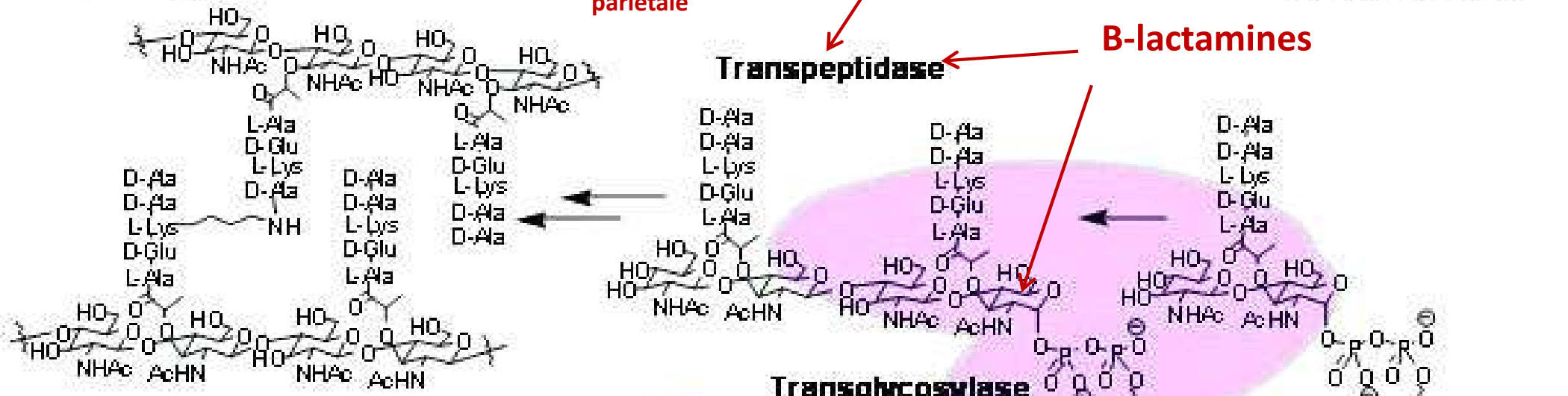
Glycopeptides

PERIPLASM

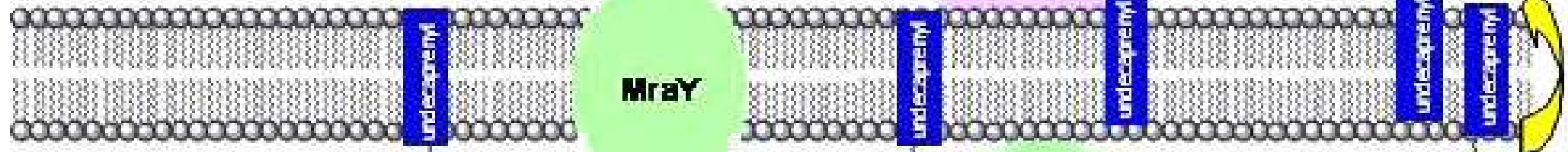
Étape 3
pariétale

B-lactamines

Transpeptidase



Transglycosylase



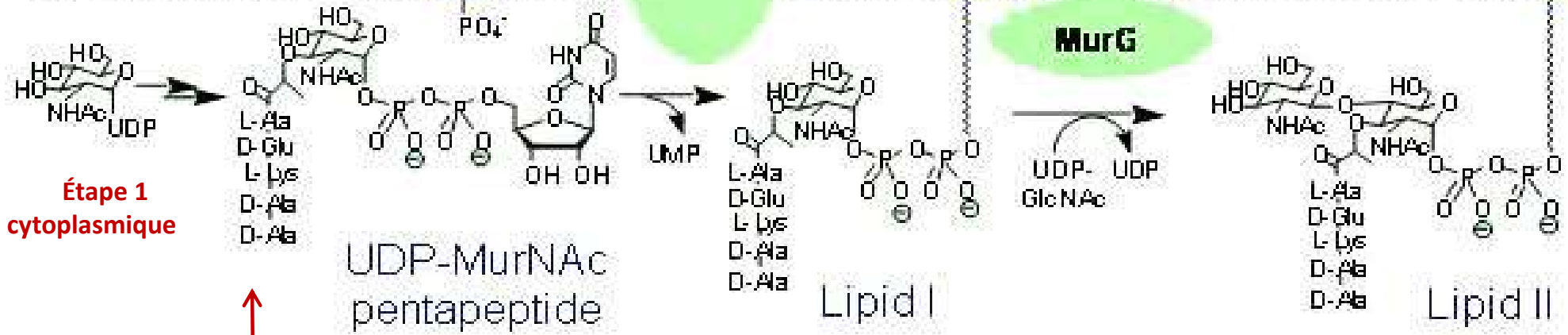
MurY

MurG

Étape 1
cytoplasmique

Étape 2
membranaire

Fosfomycine



UDP-MurNAc
pentapeptide

Lipid I

Lipid II

CYTOPLASM

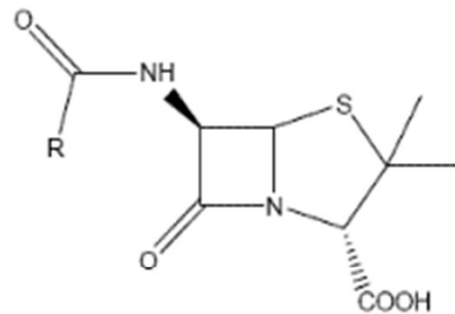
Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi

Les bêta-lactamines

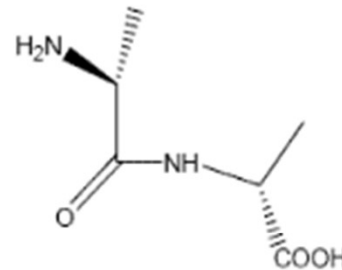
Bêta-lactamines

Très vaste famille d'antibiotique

Plusieurs classes : pénicillines, céphalosporines, carbapénèmes, ...

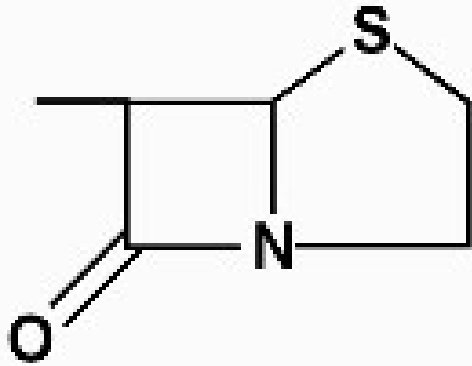


Pénicilline

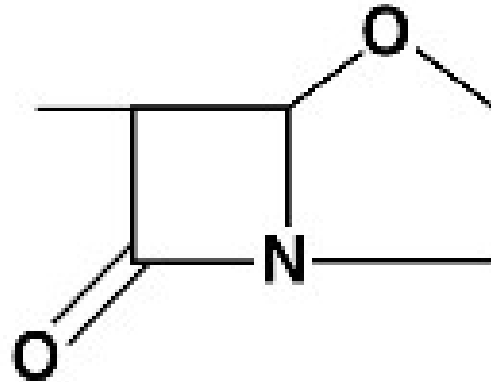


motif DAla-DAla

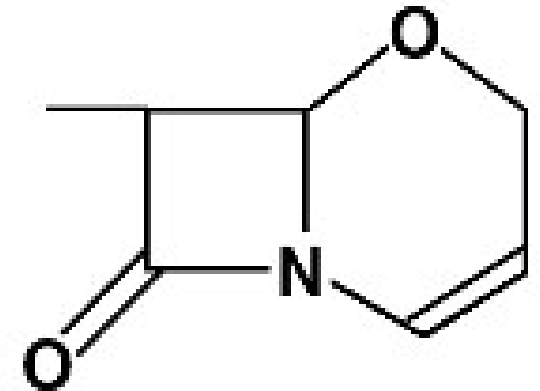
**Similarité "stéréochimique" entre b-lactames et motif DAla-DAla
(cas particulier des pénicillines)**



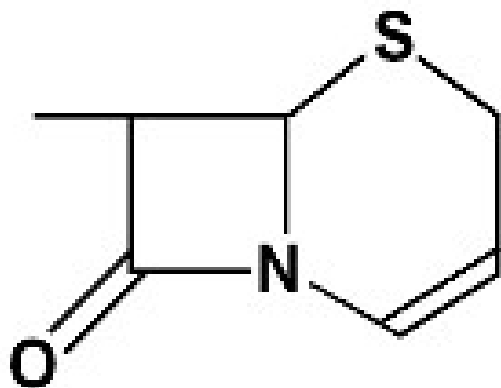
**Péname
(pénicillines)**



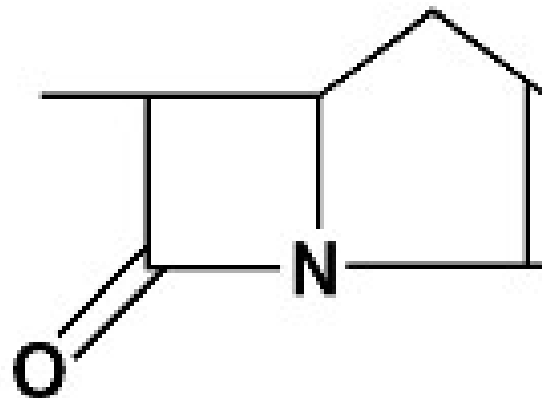
**Clavame :
Inhibiteur de
 β lactamases (en
association avec une
 β lactamine)**



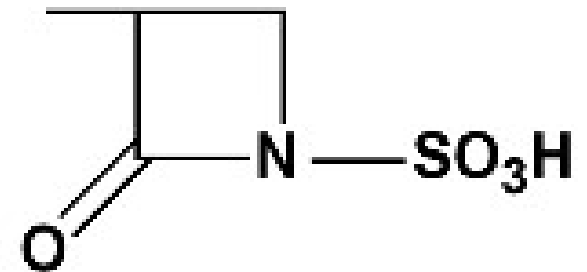
carbapénème



**Céphème
(céphalosporines)**



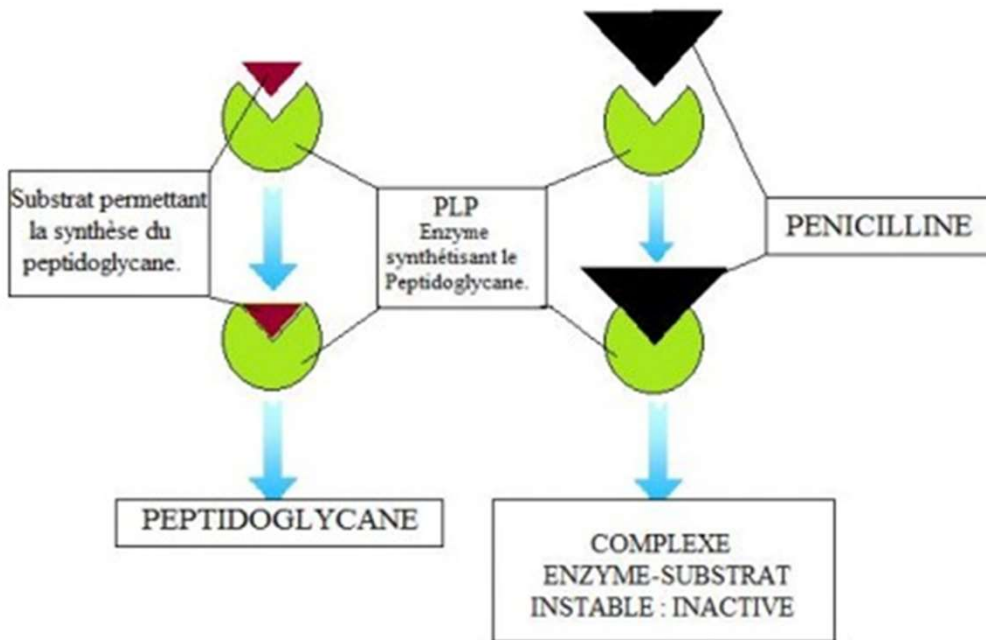
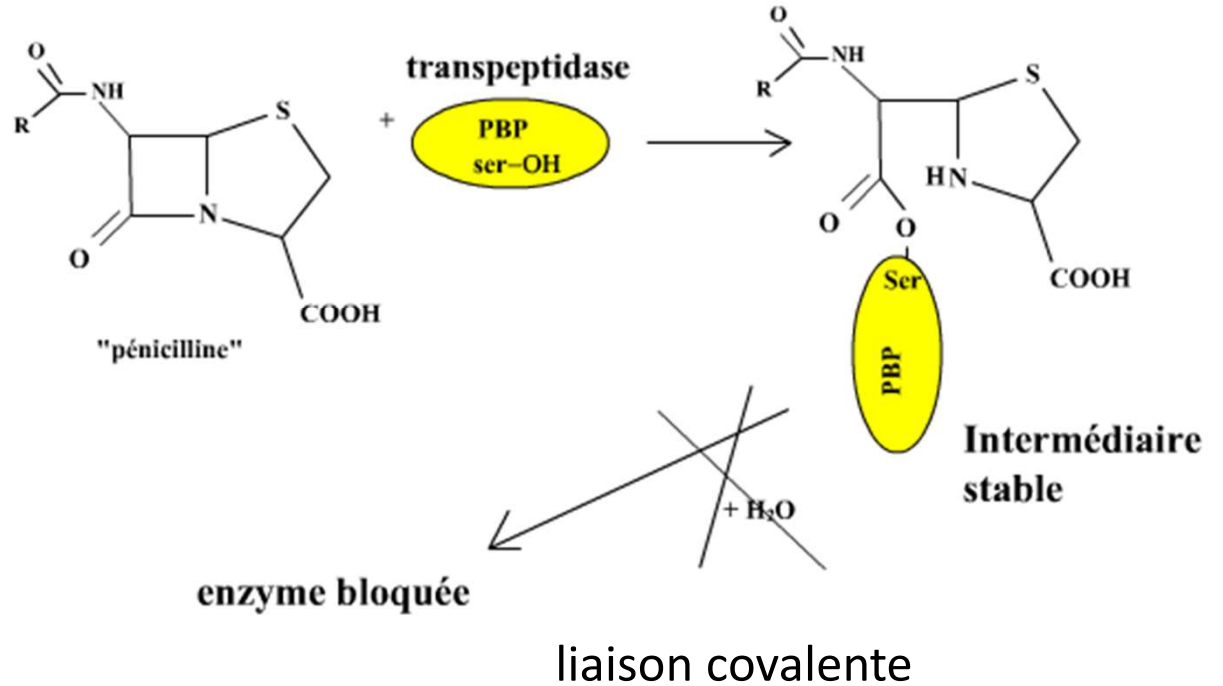
**Oxacéphème
(céphalosporines)**



monobactame

Stratégie de leurre par similarité structurale

Analogues structuraux du D-ALA-D-ALA, substrats suicides des transpeptidases (PLP)



Stratégies de résistance :

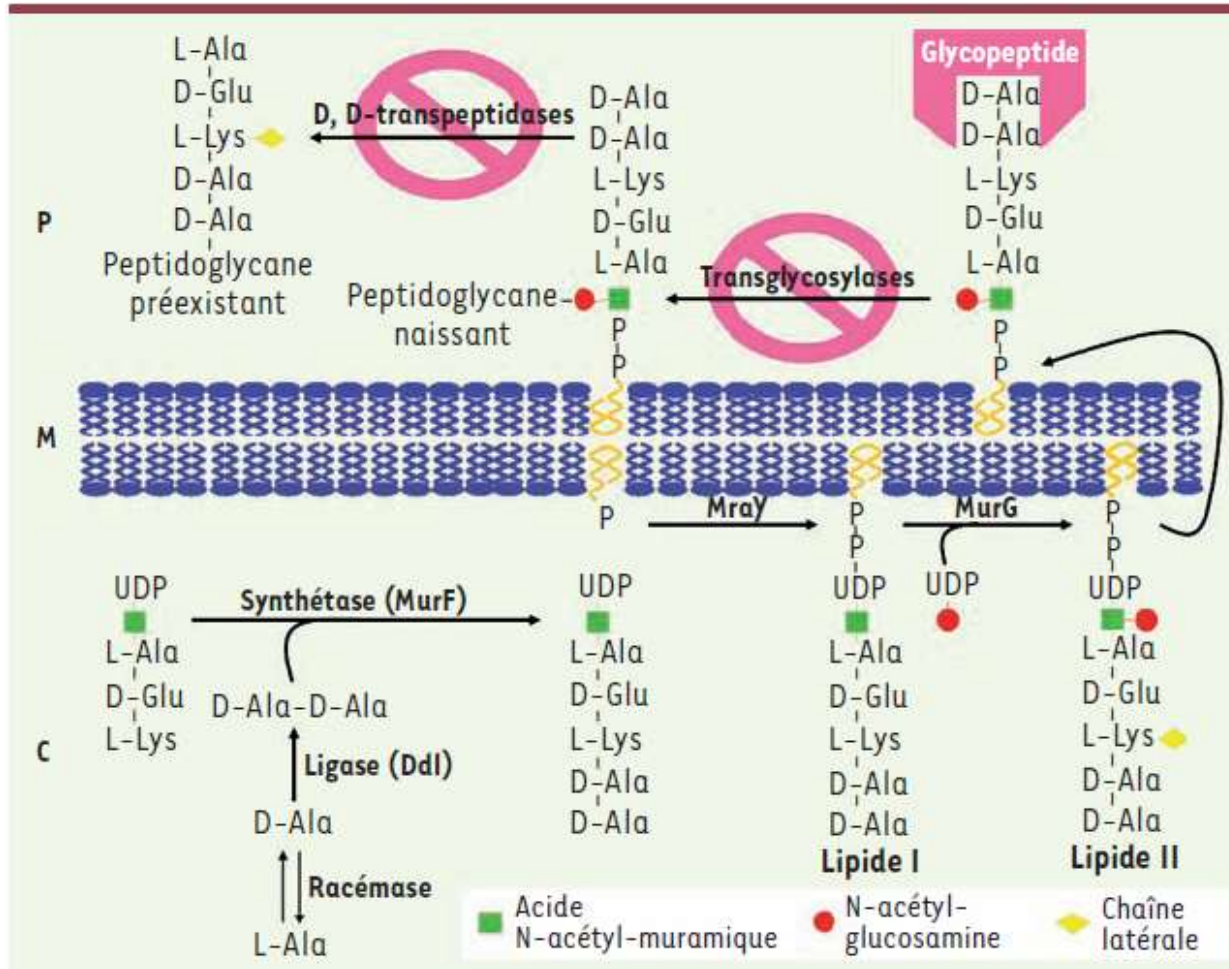
- Modification de la cible (PLP)
- Destruction enzymatique (bêta-lactamase)

Inhibiteurs de bêta-lactamase :

acide clavulanique / Sulbactam / Tazobactam

Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi

Les glycopeptides



Glycopeptides

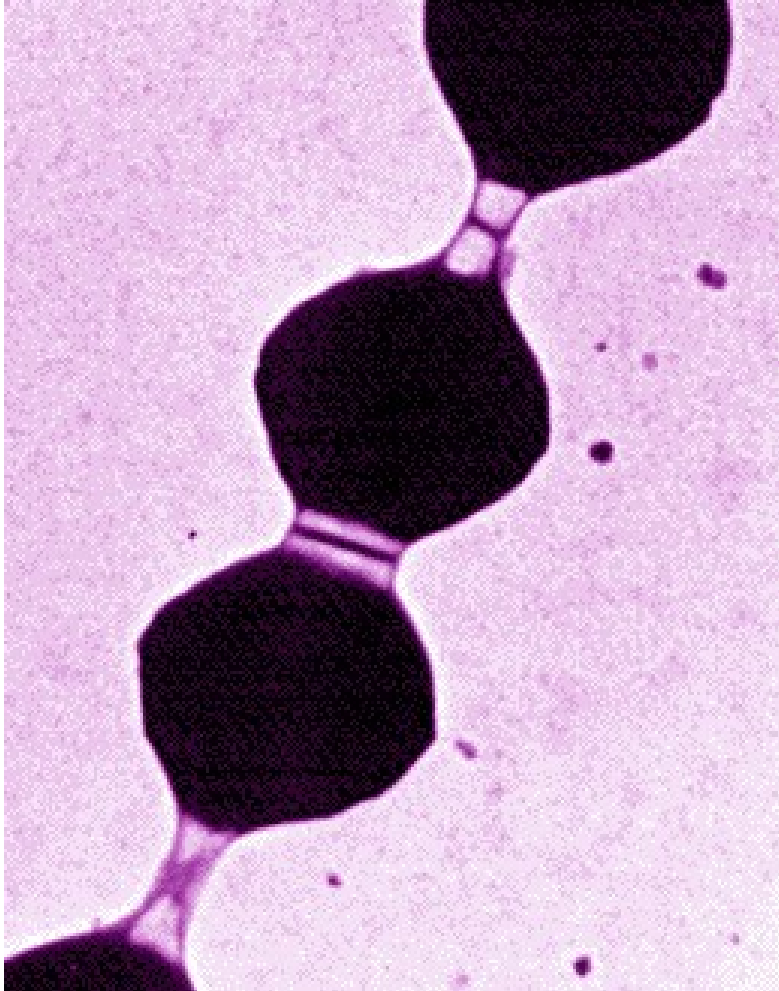
Vancomycine, Teicoplanine

Très grosses molécules ne franchissant pas les porines de la membrane externe chez les Gram –
➔ Action spécifique des Gram +

Encombrement stérique

liaison au D-Ala-D-Ala terminal du dioside pentapeptide

inhibition des réactions de transglycosylation et transpeptidation



Fosfomycine

Phosphonopeptides

Fosfomycine

Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par fixation sur le résidu D-ALA – D-ALA empêchant l'action des PLP par encombrement stérique

Spectre large : cocci Gram + et Gram -, bacilles Gram + et Gram -

Risque important d'apparition de mutants résistant

Bacitracine

Bacitracine

Mélange de polypeptides issus de *Bacillus subtilis*, exclusivement utilisés par voie locale du fait de leur toxicité par voie générale

Utilisation comme « *idenbiotique* » pour différencier les Streptocoques du groupe A et les Streptocoques du groupe B

Liaison de manière irréversible à l'un des précurseurs du peptidoglycane
=> blocage de la synthèse de la paroi cytoplasmique

Antibiotiques ciblant la membrane

Principaux ATB agissant sur la membrane cytoplasmique

Ce sont des antibiotiques de nature polypeptidique
⇒ **altération et désorganisation de la membranes plasmatisques**
⇒ **par formation de pores**

Les polymyxines B et la colistine

- Antibiotiques peptidiques cycliques
- Action comme des détergents cationiques
- Spectre limité aux **bactéries à Gram négatif**

Lipopeptides cycliques (daptomycine)

- Dépolarisation des membranes
- Spectre étroit : **certaines bactéries à Gram positif**

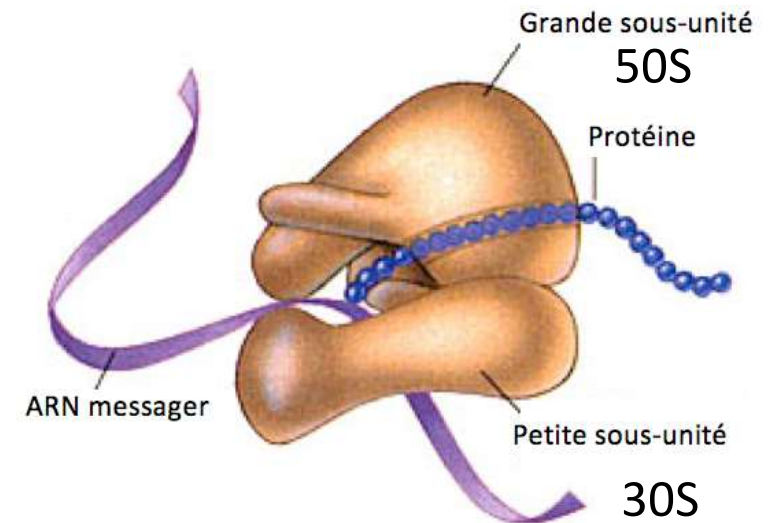
Antibiotiques
inhibant la synthèse
des protéines

Antibiotiques actifs sur les ribosomes et inhibant la synthèse protéique

Le ribosome bactérien, un organelle formé de 2 sous-unités (30S et 50S) spécifiques des procaryotes sur lesquelles peuvent se fixer des antibiotiques

Différentes étapes de la synthèse protéique être perturbées par les antibiotiques :

- fixation de l'amino-acyl ARNt sur le amino-acyl,
- formation de la liaison peptidique, translocation du peptide néo-formé sur le site peptidyl



Antibiotiques altérant la sous-unité 30S

Les aminosides

Aminosides ou aminoglycosides

Les plus utilisées en clinique : gentamicine, nétilmicine, tobramycine, amikacine
molécules dérivées de la streptomycine, isolée en 1943 à partir de *Streptomyces griseus*
Spectinomycine (aminocyclitol) : structure apparentée aux aminosides

Passage actif de la membrane cytoplasmique

Blocage de la sous-unité 30 S du ribosome bactérien

=> Inhibition de toutes les étapes de la synthèse protéique (initiation, élongation et terminaison)

=> Synergie d'action avec antibiotique détruisant la membrane

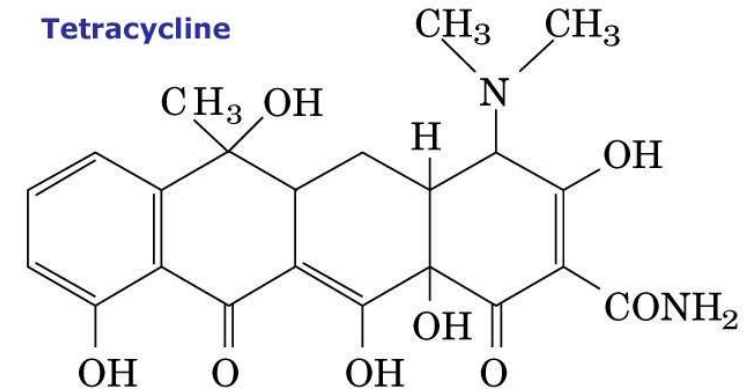
- large spectre d'activité anti-bactérienne (y compris pour certains représentants sur les mycobactéries) mais inactifs sur les bactéries anaérobies et les streptocoques,
- rapidement bactéricides,
- efficacité concentration-dépendante,
- effet post-antibiotique,
- mauvaise diffusion tissulaire,
- toxicité rénale et cochléo-vestibulaire par voie systémique,
- néomycine : la plus allergisante par voie topique,

Antibiotiques altérant la sous-unité 30S

Les cyclines

Cyclines

Tétracycline, minocycline, doxycycline,
Tigécycline (glycylcyclines)

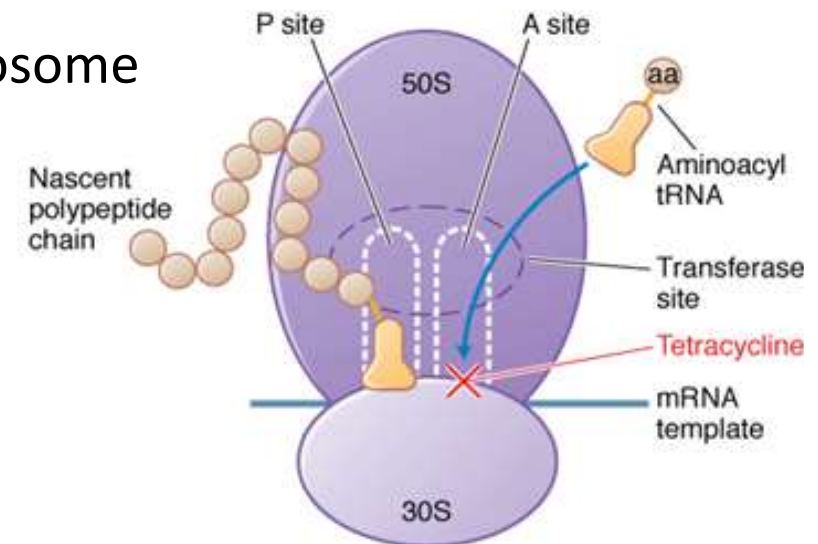


molécules liposolubles => une bonne pénétration tissulaire et intracellulaire

Diffusion à travers les porines de la membrane externe et se lie aux ions magnésium pour passer la membrane cytoplasmique

Atteinte de leur cible : la sous-unité 30 S du ribosome
=> bloquant la phase d'élongation protéique

action bactériostatique,
large spectre d'activité anti-bactérienne
(incluant les bactéries intracellulaires)



Antibiotiques altérant la sous-unité 50S

Les macrolides, lincosamides et synergistines

Macrolides, lincosamides et synergistines

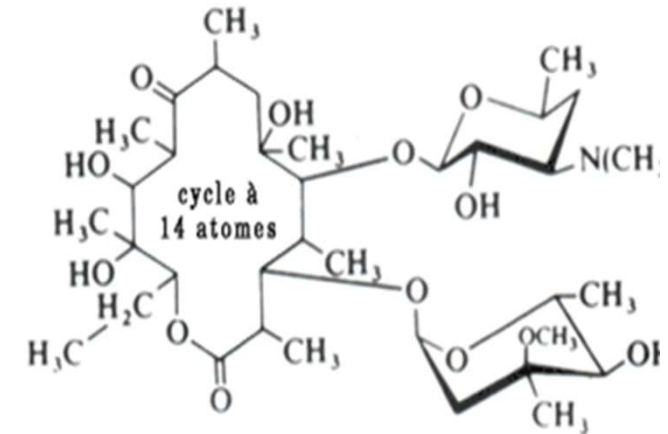
- Erythromycine, josamycine, clarithromycine, azithromycine
- Lincomycine et clindamycine
- Pristinamycine A et B, quinupristine-dalfopristine

Molécules dérivées de l'érythromycine A

Cible : fixation la sous-unité 50 S du ribosome bactérien

=> entraîne l'inhibition de l'élongation du peptide bactérien

- ❑ spectre étroit d'activité anti-bactérienne (Gram + et bactéries intracellulaires),
- ❑ faible passage de la membrane externe des Gram Neg,
- ❑ action est temps-dépendante,
- ❑ action bactériostatique, mais également bactéricide à forte concentration pour certaines espèces (staphylocoques, streptocoques, *Haemophilus influenzae*), particulièrement pour l'azithromycine



Erythromycine A

Kétolides et Oxazolidinones

Antibiotiques altérant la sous-unité 50S

Les phénicolés

Phénicolés

chloramphénicol, thiamphénicol

Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse protéique par fixation sur la sous-unité 50 S du ribosome bactérien

Le chloramphénicol possède

- un spectre d'action très large,
- une excellente pénétration tissulaire
- toxicité médullaires au pronostic gravissime

Antibiotiques altérant la sous-unité 50S

Acide fusidique

Acide fusidique

antibiotique est bactériostatique ; bactéricide à forte concentration.

formation d'un complexe avec le ribosome

inhibition de la synthèse protéique en empêchant la dissociation du complexe

ribosome-facteurs d'élongation,

⇒ Inhibition de la phase d'élongation de la synthèse de l'ARN messenger et donc de la synthèse protéique

Les bacilles à Gram négatif sont naturellement résistants.

Antibiotiques ciblant l'ADN

Inhibition de la réplication de l'ADN

Les quinolones et fluoroquinolones

Les quinolones et fluoroquinolones

antibiotiques de synthèse dérivés de l'acide nalidixique, découvert en 1962

Quinolones : acide nalidixique, fluméquine

Fluroquinolones : norfloxacin, péfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

Fixation sur la sous-unité GyrA et ParC des topo-isomérases bactériennes

=> inhibition des topo-isomérases II (gyrase GyrA/GyrB) et IV (ParC/ParE), enzymes contrôlant le surenroulement des deux brins d'ADN nécessaire à la réplication de l'acide nucléique

=> Entraîne le clivage de l'ADN bactérien

- antibiotiques bactéricides,
- leur activité est concentration-dépendante
- effet post-antibiotique
- large spectre d'activité anti-bactérienne dans le cas des fluoroquinolones
- Les fluoroquinolones ont une très bonne biodisponibilité
- De plus en plus concernées par l'émergence de résistances bactériennes et font l'objet de nombreuses recommandations afin de restreindre leur utilisation

Inhibition de la transcription de l'ADN

Les rifamycines

Rifamycines (ansamycines)

Rifamycine, molécule naturelle isolée à partir de *Nocardia mediterranei*

Rifampicine : dérivé administrable par voie orale

Rifabutine

Fixation sur la sous-unité RpoB de l'ARN polymérase ADN-dépendante

=> inhibition de la transcription de l'ADN bactérien en ARN messager

- antibiotiques bactéricides,
- large spectre d'activité anti-bactérienne incluant les bactéries intracellulaires mais pas active sur les entérobactéries et le *Pseudomonas*
- la rifampicine et la rifabutine sont des antituberculeux majeurs
- risque important de sélection de mutants résistants

Action sur les acides nucléiques

Autres antibiotiques

5-nitro-imidazolés

Métronidazole, tinidazole

=> Coupures des brins d'ADN par formation de radicaux libres

Spectre étroit : essentiellement actifs sur les bactéries anaérobies

Nitrofuranes

=> Altération de l'ADN après réduction du groupement O₂

Novobiocine

=> Inhibition compétitive de l'action de l'ADN gyrase (cible sous-unité GyrB). Site différent de celui des Fluoroquinolones ...

Produits nitrés

Prodrogues dont certaines bactéries peuvent réduire le radical (-NO₂) ce qui fait apparaître un dérivé toxique pour l'ADN par substitutions de bases ou cassures.

- OXYQUINOLÉINES

Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales :

Nitroxoline : Nibiol 1969

Tilboquinol : Intétrix 1969

- NITROFURANES

Spectre large, utilisés dans le traitement des infections urinaires ou intestinales :

Nitrofurantoïne : Microdoïne, Furadantine 1971

Nifuroxazide : Ercéfuryl 1972

- NITRO-IMIDAZOLÉS

Spectre limité aux bactéries anaérobies, surtout les bacilles Gram - et les bacilles Gram + sporulés

Métronidazole : Flagyl 1971

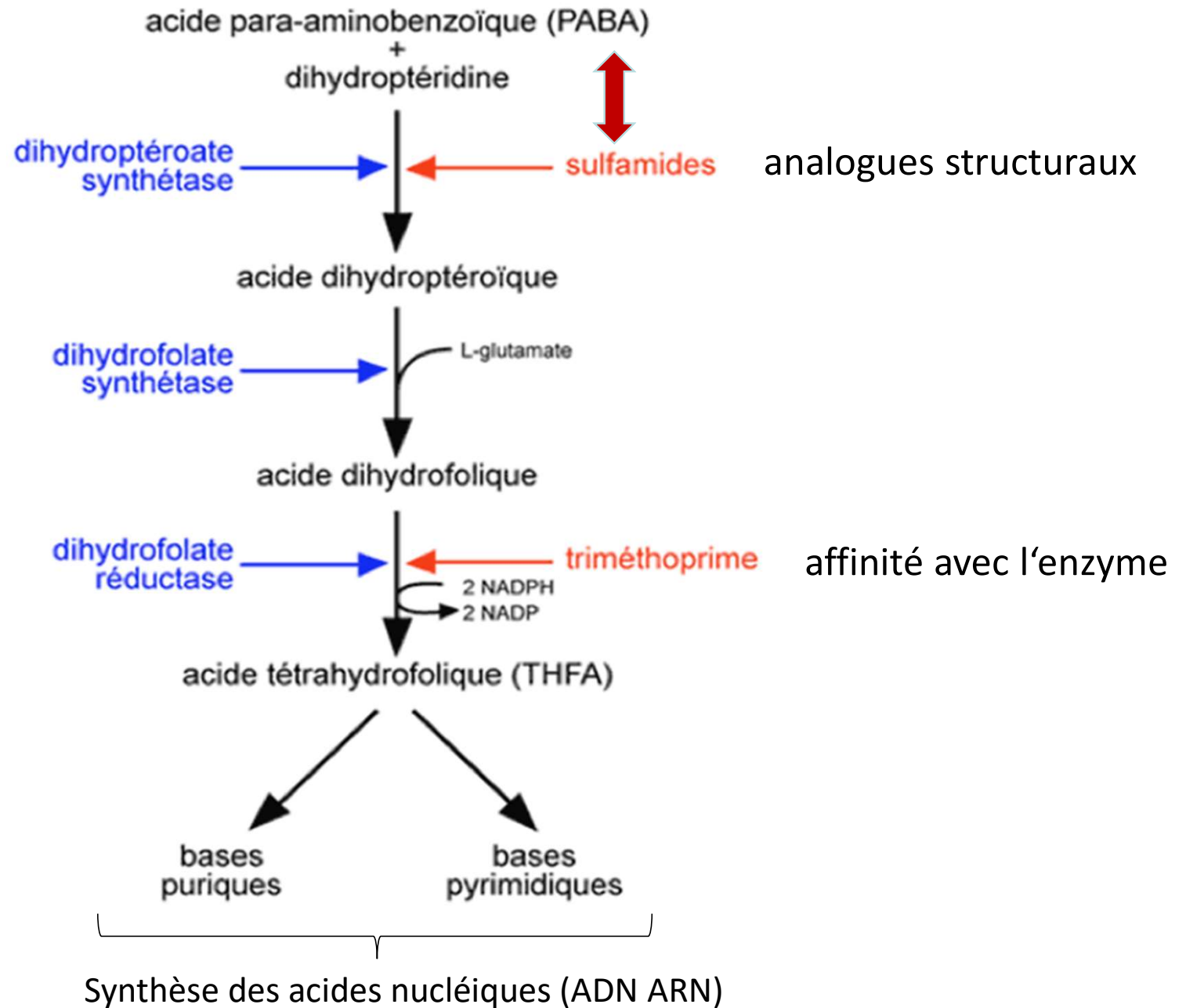
associé à la spiramycine : Rodogyl 1972

Ornidazole : Tibéral (H) 1984

Antibiotiques inhibant la synthèse de l'acide folique

Inhibition de la synthèse des acides nucléiques

Inhibition compétitive des enzymes de biosynthèse de l'acide tétrahydrofolique



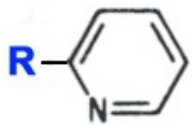
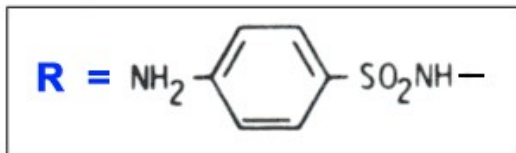
blocage enzymatique par analogie structurale de l'antibiotique avec le substrat de l'enzyme

Principaux ATB agissant sur la synthèse des folates

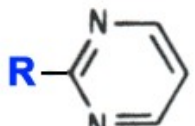
Association = cotrimoxazole

Association sulfonamides + diaminopyridines

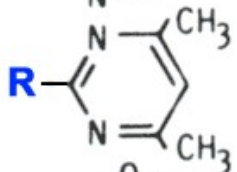
=> Spectre d'activité anti-bactérienne élargi
=> Effet synergique et bactéricide



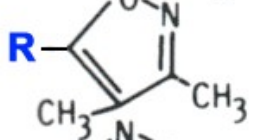
sulfapyridine



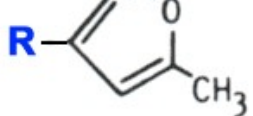
sulfadiazine



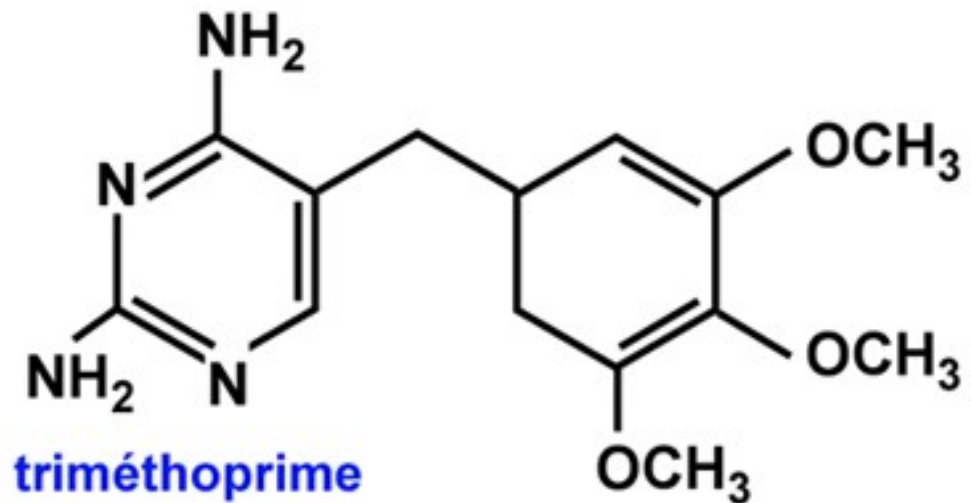
sulfadimazine



sulfafurazole



sulfaméthoxazole



triméthoprim



Azithromycine
Pfizer
250 mg
5 comprimés pelliculés

Izilox
7 comprimés pelliculés

MONO ZECLAR
FLORITHROMYCINE 500 mg
10 comprimés pelliculés à libération prolongée

Zithromax
AZITHROMYCINE
40 mg/ml Enfants
Poudre pour suspension buvable
1500 mg / 37,5 ml

Amoxicilline
Winthrop
500 mg
12 comprimés

Amoxicilline / Acide clavulanique
Winthrop
100 mg / 12,5 mg/ml
30 comprimés

Josacine
Josamycine
500 mg / 5 ml
Granulés pour suspension buvable
Voie orale
1 flacon = 240 doses - kg
Enfant de 10 à 40 kg
astellas

Céfuroxime
Winthrop
250 mg
8 comprimés entiers
Voie orale

ZENTIVA
Clodoxime
va
ts et Nourrissons
40 mg/ml
100 ml
Granulés pour suspension buvable
1 Flacon de 100 ml = 300 doses productions
sanofi aventis

enfant
ZECLAR
CLARITHROMYCINE 25 mg/ml
100 ml = 332 doses - kg
Voie ORALE