

MÉCANISMES D'ACTION ET DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES DES MICRO-ORGANISMES

Crédits : 2

Coefficients : 2

Mm SOUNA

CONTENU DE LA MATIÈRE

- Les différentes classes d'antibiotiques, leurs mécanismes d'action et leurs cibles cellulaires et moléculaires:
 - beta-lactames,
 - glycopeptides,
 - amynoglycosides,
 - quinolones,
 - sulfonamides,
 - polymyxines,
 - chloramphenicol, etc...
- Problématique actuelle de l'antibiorésistance :
 - Mécanismes de résistance.
 - Supports génétiques et évolution de résistance.

I. Les antibiotiques

1. Définition

Antibiotique: terme créé par Selman Waksman, 1930

Antibiotiques

Biologique naturelles
: produites par des
microorganismes

Semi-synthétiques:
dérivants de molécules
naturelles

Synthétique:
chimique

Empêchent la croissance des Microorganismes (activité antibactérienne).

1

- Inhiber la multiplication
- Bactériostatique

2

- détruire les micro-organismes
- Bactéricide

- Ces molécules diffèrent par leurs mécanismes d'action.
- Une toxicité suffisamment modérée
- Lutter contre les infections humaines+médecine vétérinaire

Deux directions :

Voie chimique

- Antiseptique
- Synthèse chimique
- Pas de succès

Voie biologique

- Antibiotiques
- Produites par les micro-organismes
- Substances antimicrobiennes

Antiseptique

- Produit chimique
- Toxiques pour être administrés par voix générale
- Agissent par des mécanismes physico-chimiques non spécifique

I. Les antibiotiques

2. Historique

1887

- PASTEUR et JOUBERT constatèrent un antagonisme entre le bacille de charbon et d'autres bactéries.

1887

- PASTEUR émit l'idée qu'il serait possible d'obtenir des médicaments anti-microbiens à partir de cet antagonisme.

1887

- DACHYNES qui aboutit aux mêmes conclusions

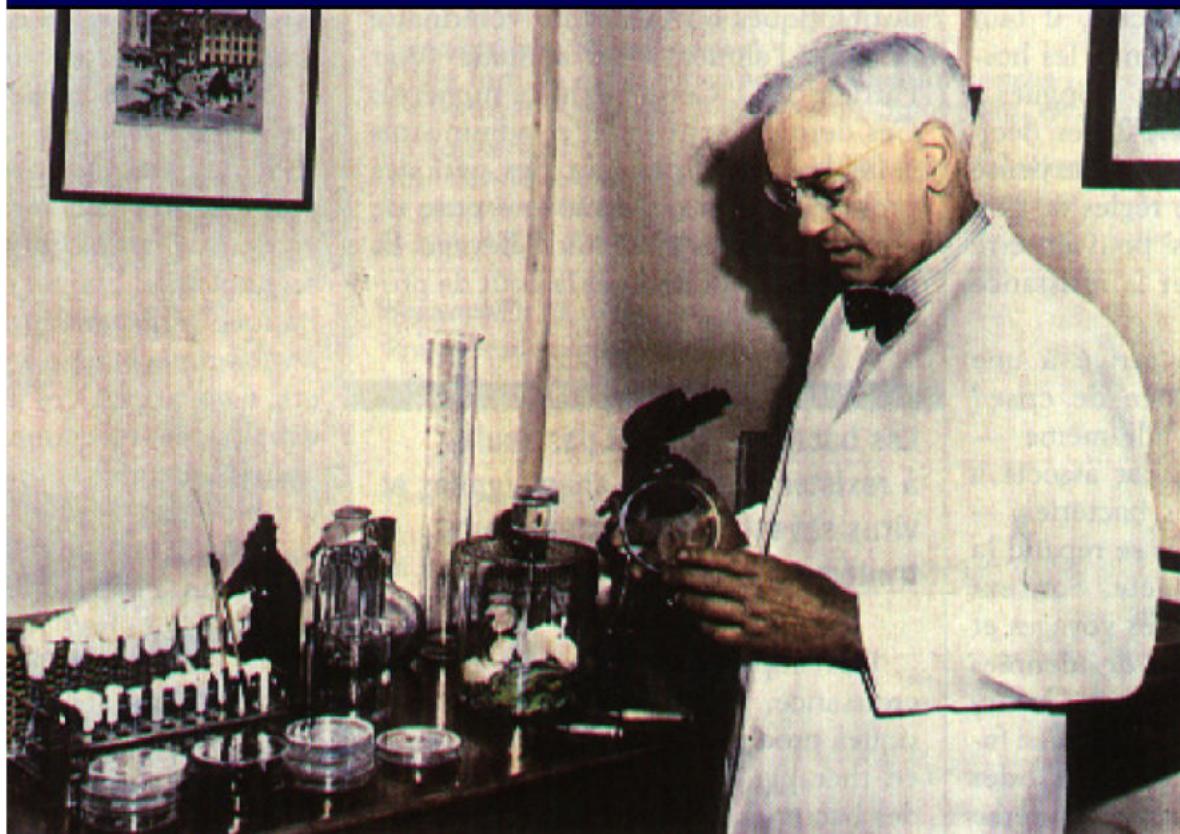
Mais l'ère véritable des antibiotiques ne s'ouvrit qu'avec la découverte de la pénicilline par ALEXANDRE FLEMING en 1929

I. Les antibiotiques

2. Historique

Un bactériologue observateur écossais : Alexander Fleming

NOBEL 1948



Transformation vitreuse de colonies de staphylocoques.

1928 :
la pénicilline

C'est en 1940 qu'une équipe de chercheurs d'OXFORD FOLEY, CHAIN et MEATLEY réussit à obtenir une pénicilline concentrée partiellement purifiée et stable.

Traiter des septicémies à staphylocoques et la méningite intrarachidienne.



I. Les antibiotiques

2. Historique

1939

- DUBOS : tyrothricine - Bacillus. Mais elle était trop toxique pour être utilisée par voie générale

1944

- SELMAN ABRAHAM, WAKSMAN, SCHARTZ et BUGIE: streptomycine - Streptomyces (La tuberculose).

1947

- Deux groupes de chercheurs: les polymyxines - Bacillus

1948

- EHRLICH: le chloramphénicol, Streptomyces (fièvre typhoïde)

1949

- DUGGAR: Auréomycine suivi de l'oxytétracycline

• La

- colistine (1950), érythromycine et vancomycine (1956), kanamycine (1957), gentamicine (1963), Lincomycine (1967)

I. Les antibiotiques

2. Historique

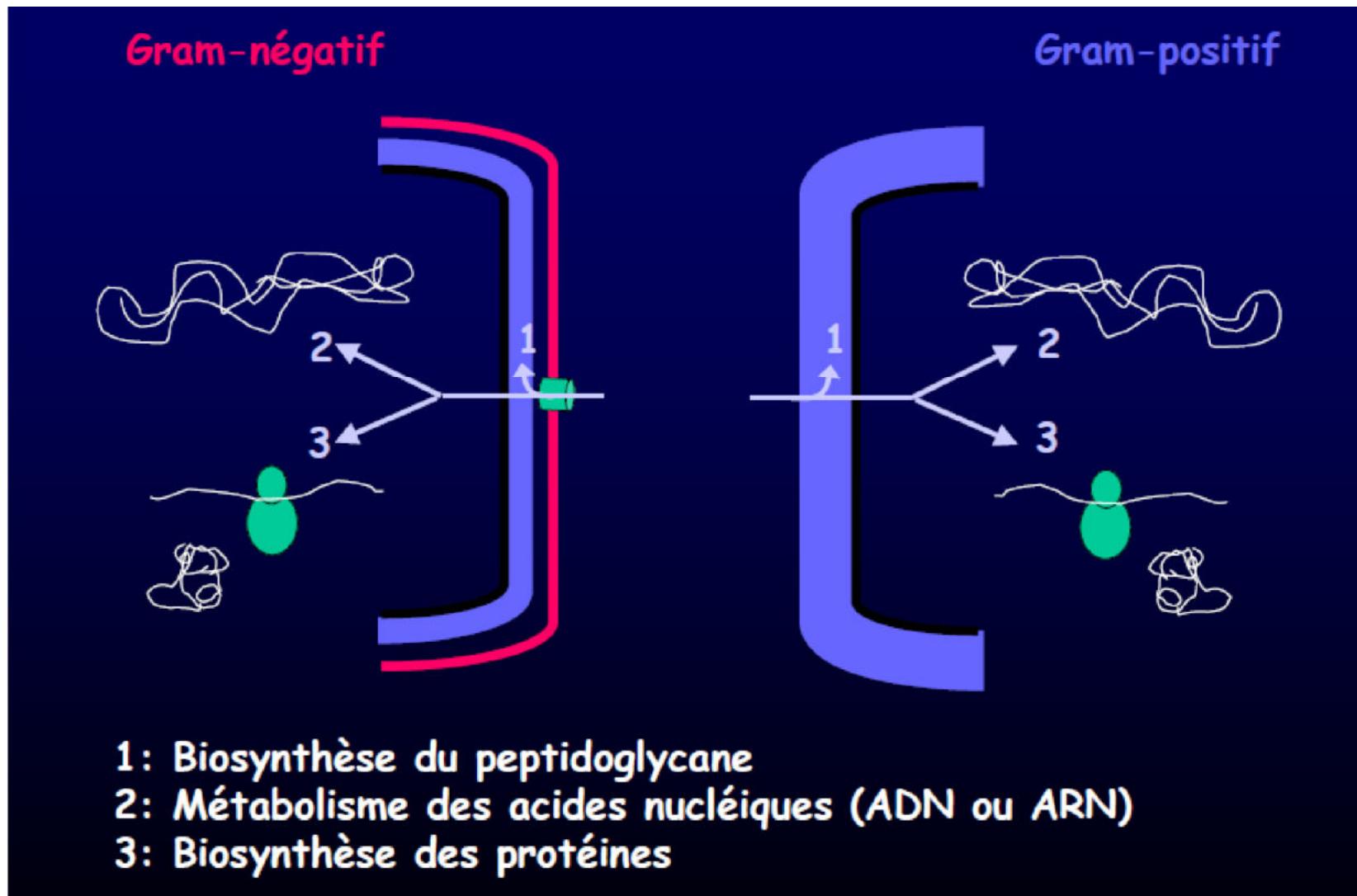
Les antibiotiques naturels

1929	P énicilline G	<i>Penicillium notatum</i>
1944	S treptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>
1945	C éphalosporine C	<i>Cephalosporium acremonium</i>
1946	C hlorotetracycline	<i>Streptomyces aureofaciens</i>
1947	C hloramphénicol	<i>Streptomyces venezuelae</i>
1948	R ifamycine SV	<i>Streptomyces mediterranei</i>
1952	E rythromycine	<i>Streptomyces erythreus</i>
1954	S piramycine	<i>Streptomyces ambofaciens</i>
1955	P ristinamycine L incomycine	<i>Streptomyces pristinaspialis</i> <i>Streptomyces lincolnensis</i>
1956	K anamycine	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
1963	G entamycine	<i>Micromonospora purpurea</i>
1967	T obramycine	<i>Streptomyces tenebrarius</i>

Les antibiotiques sont des agents antibactériens (bactéricide ou bactériostatique). Ils interagissent avec une cible, entraînant une altération de la physiologie bactérienne

Les différentes cibles bactériennes possibles :

- Enzymes bactériennes à l'origine de la synthèse de certains éléments de **la paroi** bactérienne.
- Enzymes bactériennes à l'origine de la synthèse de l'acide désoxyribonucléique (**ADN**).
- Inhibition de la synthèse des **protéines**.



Les antibiotiques sont classés en **11 grandes familles** pour faciliter le choix thérapeutique, selon plusieurs critères :

- **Origine** : élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse ;
- **Nature chimique** : Très variable, souvent une structure de base comme le cycle bêta-lactame ;
- **Modes d'action** : l'activité thérapeutique se manifeste à très faible dose d'une manière spécifique, par l'inhibition de certains processus vitaux ;
- **Modalités d'action** : Etudions les interactions dans le temps entre des concentrations variables d'un antibiotique et d'une bactérie ;
- **Spectre d'activité** : Liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)

Tableau I. Classification des antibiotiques en fonction de leur mode d'action

Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne	Inhibition de la synthèse de l'ADN	Inhibition de la synthèse des protéines	Lésions de la membrane
<ul style="list-style-type: none">• bétalactamines• glycopeptides et lipoglycopeptides• fosfomycine	<ul style="list-style-type: none">• quinolones• ansamycines• 5-nitro-imidazolés• nitrofuranes• sulfamides• benzylpyrimidines	<ul style="list-style-type: none">• aminoglycosides• tétracyclines• macrolides• lincosamides• streptogramines• phénicolés• acide fusidique	<ul style="list-style-type: none">• polymyxines

Tableau. Antibiotiques bactéricides et antibiotiques bactériostatiques

Bactéricides	Bactériostatiques
B-Lactamines (sur bactéries en croissance)	Phénicoles
Vancomycine	Tétracyclines
Polypeptides	Macrolides et lincosamides
Aminosides	Acides fusidique
Streptogramines	Sulfamides
Quinolones	Rifampicine (plus ou moins bactéricide)
Nitro- imidazoles	Synergistines
Polymyxines	Fosfomycine

Les antibiotiques agissent à un niveau précis dans les structures bactériennes et chaque famille possède son site d'action propre:

- ◆ Action sur la paroi bactérienne;
- ◆ Action sur la structure de la membrane;
- ◆ Action sur la synthèse protéique;
- ◆ Action sur la synthèse de l'ADN;
- ◆ Action sur le métabolisme de l'acide folique.

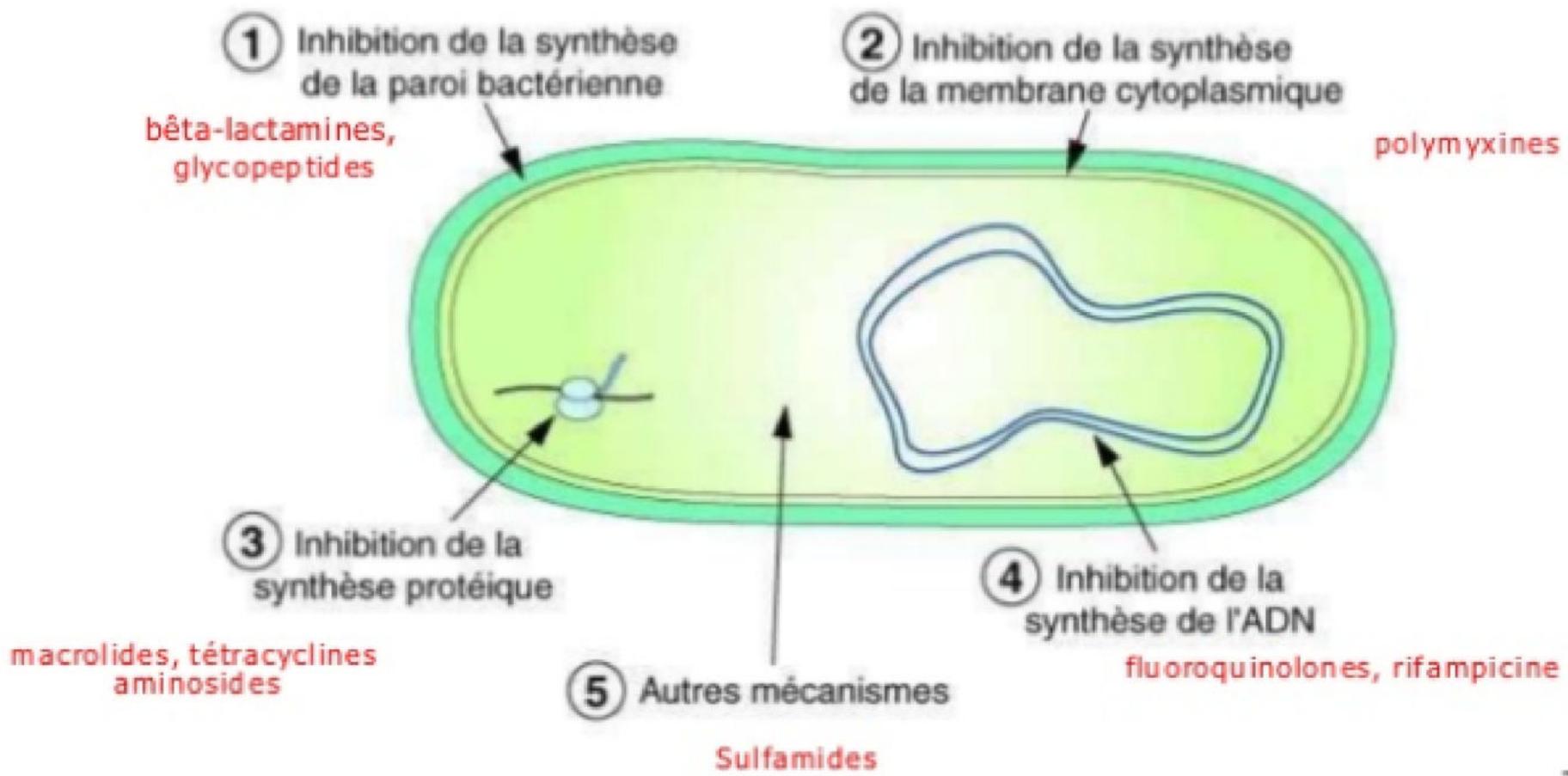
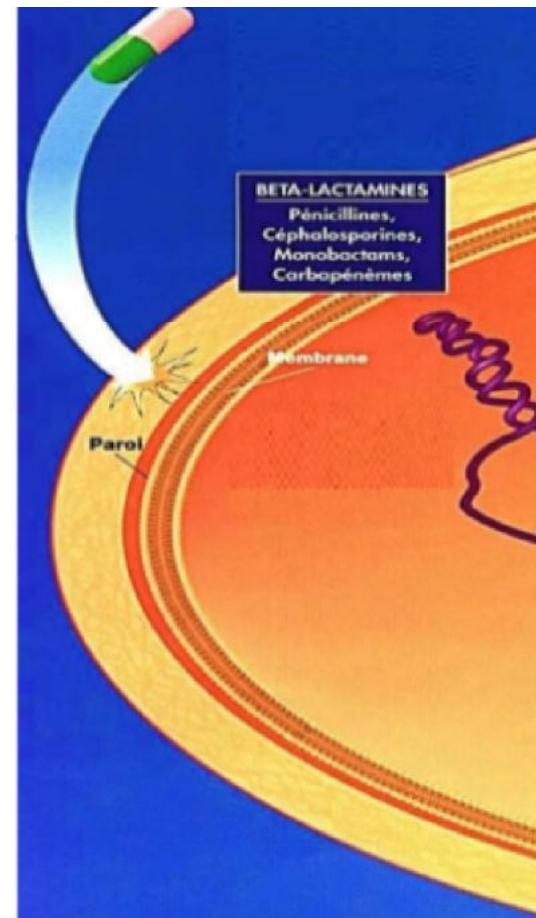


Figure . Mécanismes d'action des antibiotiques

5. ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE DE LA PAROI BACTÉRIENNE:

5.1. B-LACTAMINES

5.2. GLYCOPEPTIDES



A. Définition

Les β -lactamines sont les antibiotiques les plus utilisés dans la pratique clinique courante surtout dans le traitement des infections dues aux entérobactéries.

Cette large d'utilisation est due à

- leur spectre d'action,
- leur faible toxicité,
- la grande variété de leurs modes d'administration,
- une bonne diffusion tissulaire
- leur efficacité thérapeutique.

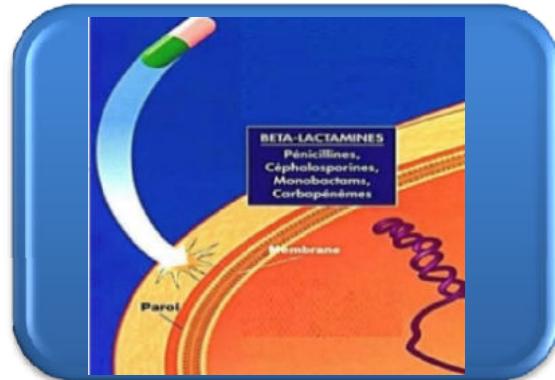
.



Bactéricides



Temps-dépendant



Inhibent la synthèse de la paroi bactérienne

Ce nom est du au fait que tous les membres de cette classe portent une fonction **lactame** en position β .

Un lactame est une structure chimique qui se définit comme étant une fonction **amide** incluse dans un **cycle** carboné. Dans le cas d'un noyau β -lactame (Figure 14) on retrouve donc un atome d'azote et trois atomes de carbone. Il s'agit d'un squelette azetidin-2-one.

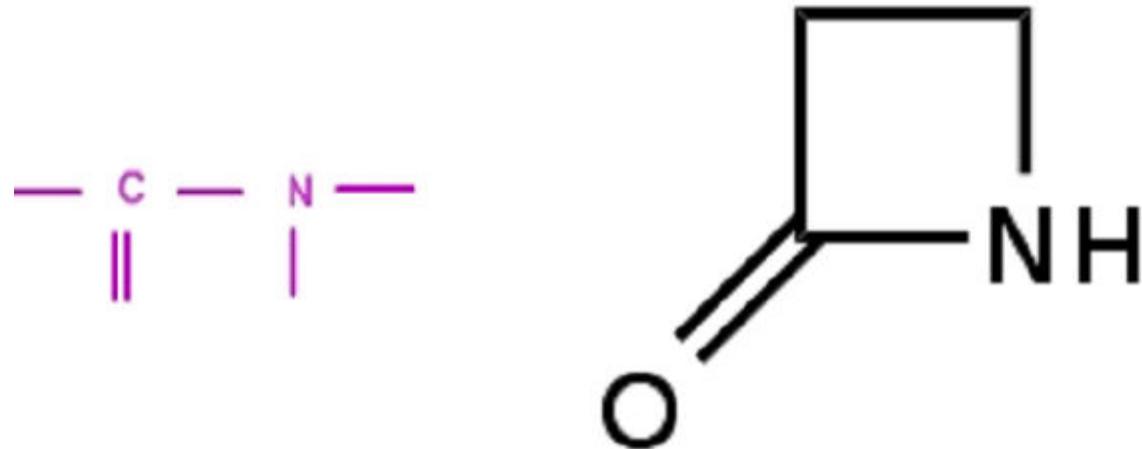


Figure 14 : Noyau β -lactame

B. Mécanisme d'action:

La paroi bactérienne est essentielle à la survie de la bactérie ; elle est constituée de peptidoglycane qui est la répétition de N-acétyl-glycosamine et de N-acétyl-muramique (ce dernier est constitué de plusieurs acides aminés dont la répétition de deux d'entre eux : D-Ala D-Ala).

Les **transpeptidases**, **endo-peptidases** et **carboxypeptidases** (protéines de liaison aux pénicillines PLP), enzymes associées à la membrane cytoplasmique. Elles jouent un rôle prépondérant dans la synthèse du peptidoglycane, c'est-à-dire l'étape de polymérisation à partir de sous unités faites d'un dipeptide (D-Ala D-Ala). La nature de ces PLP est relativement spécifique d'espèce et leur nombre varie d'une espèce bactérienne à une autre.

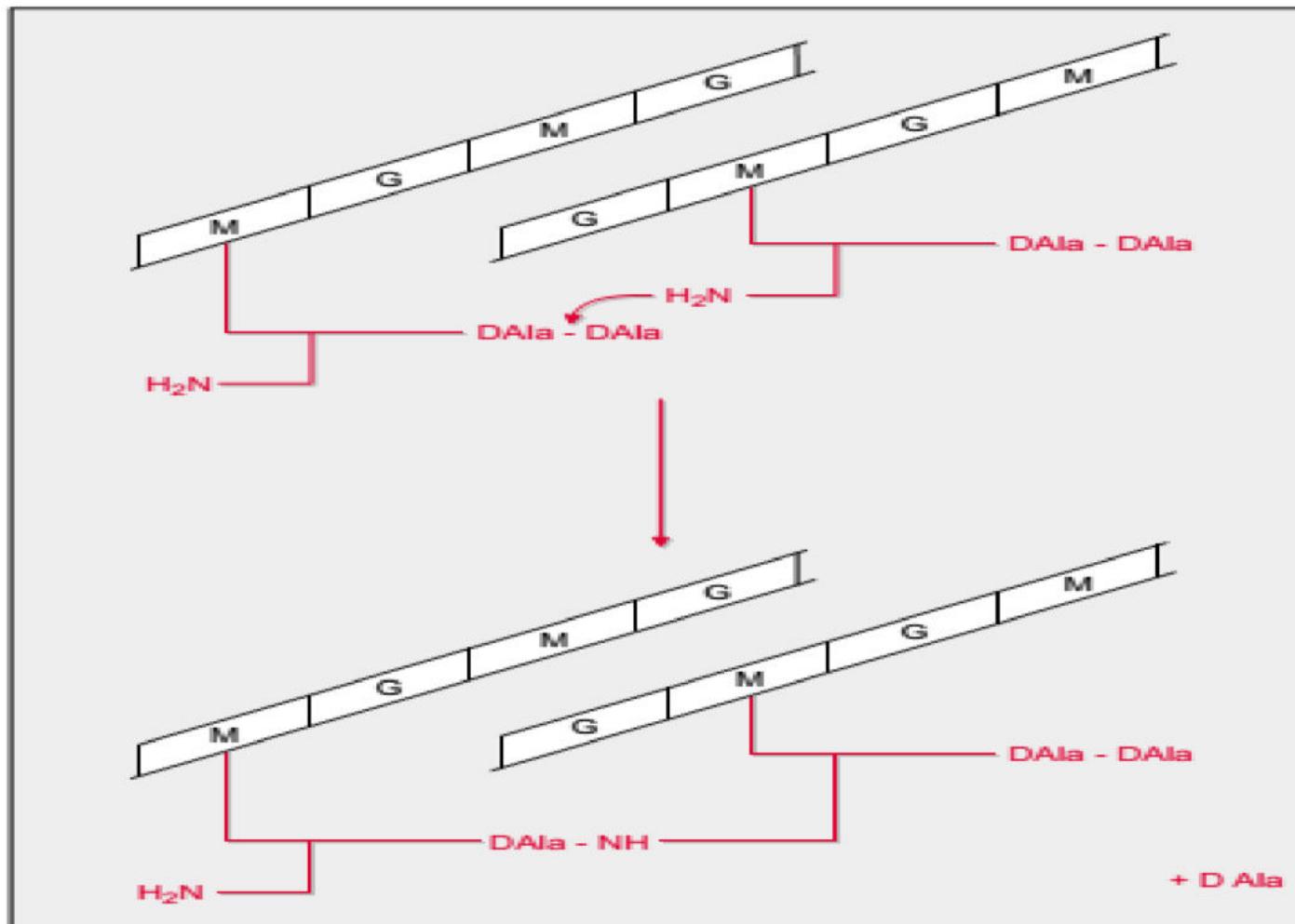
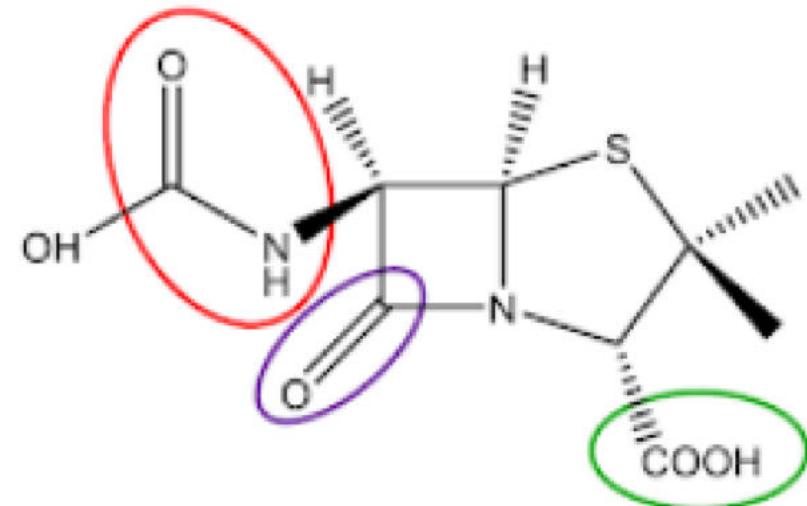
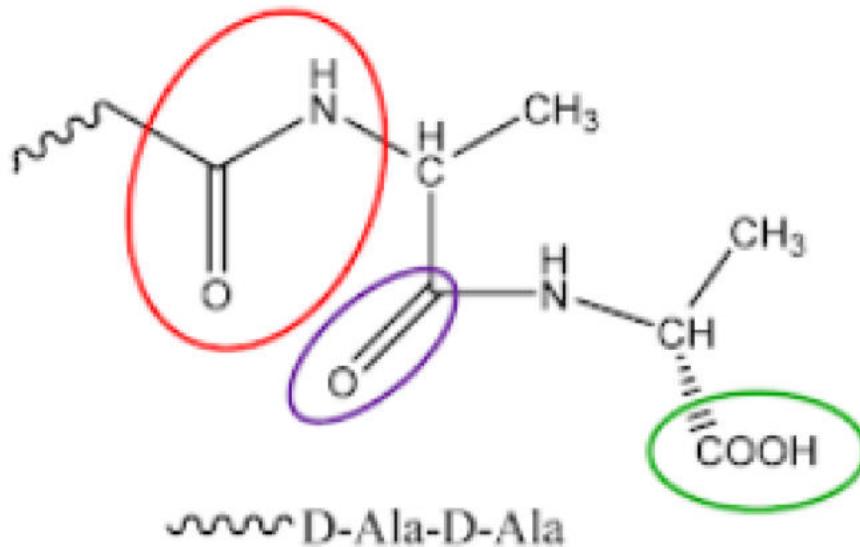


Figure 1. Fermeture des ponts peptidiques du peptidoglycane. Les chaînes saccharidiques sont en noir (G : N-acétylglucosamine ; M : acide N-acétylmuramique) et la partie peptidique en rouge. La partie saccharidique est synthétisée par ajout des unités disaccharide-peptide liées au transporteur lipidique. La réaction de transpeptidation décrite ci-dessus est catalysée par une DD-peptidase habituellement sensible à la pénicilline. Elle a pour résultat la formation de ponts peptidiques entre les chaînes saccharidiques, ce qui assure la résistance mécanique du polymère.

Grâce à la similitude structurale entre les β -lactamines et ces 2 AA, ces antibiotiques vont agir comme des inhibiteurs de ces enzymes. Les β -lactamines sont donc des substrats suicide car ils reconnaissent l'enzyme, se lient à celle ci de façon covalente et l'inhibent.

Analogie structurale avec motif du PG: D-Ala – D-Ala

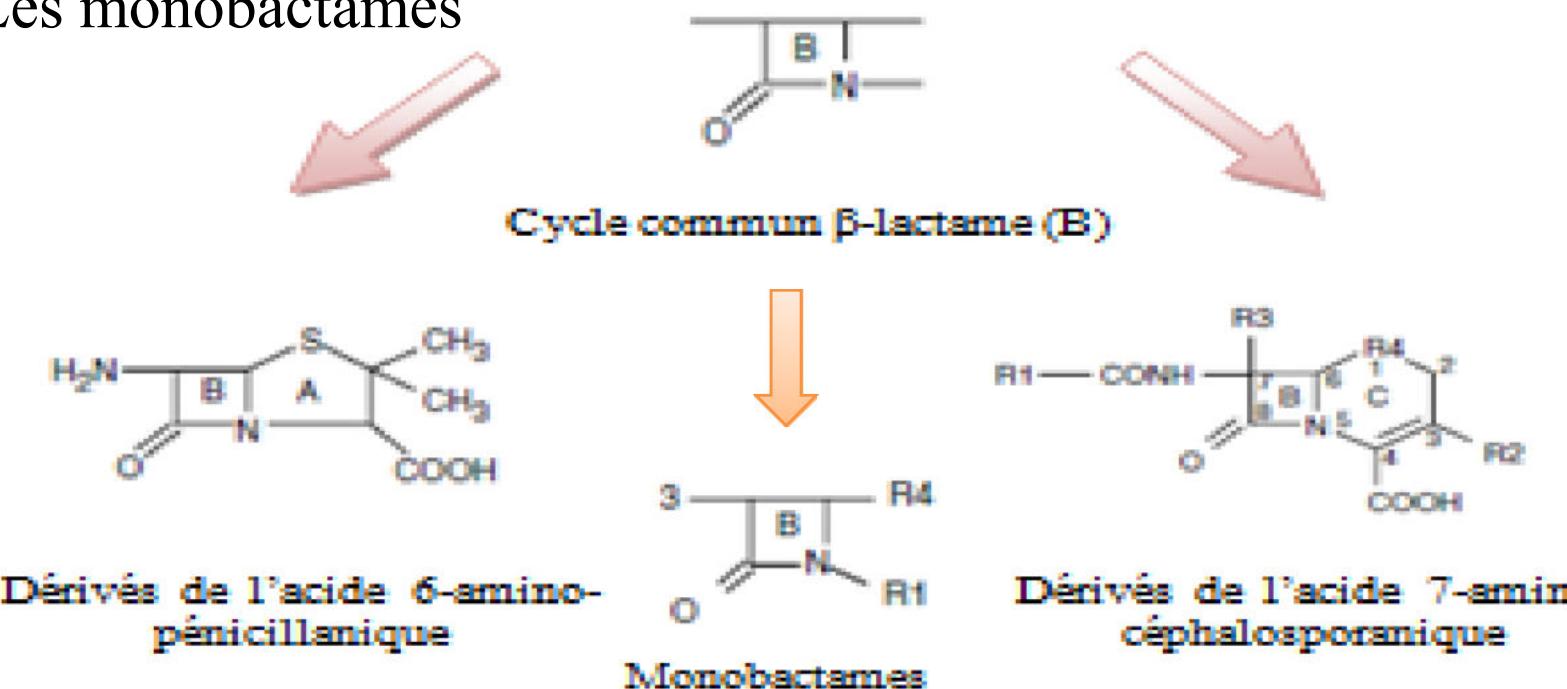
► substrats suicide



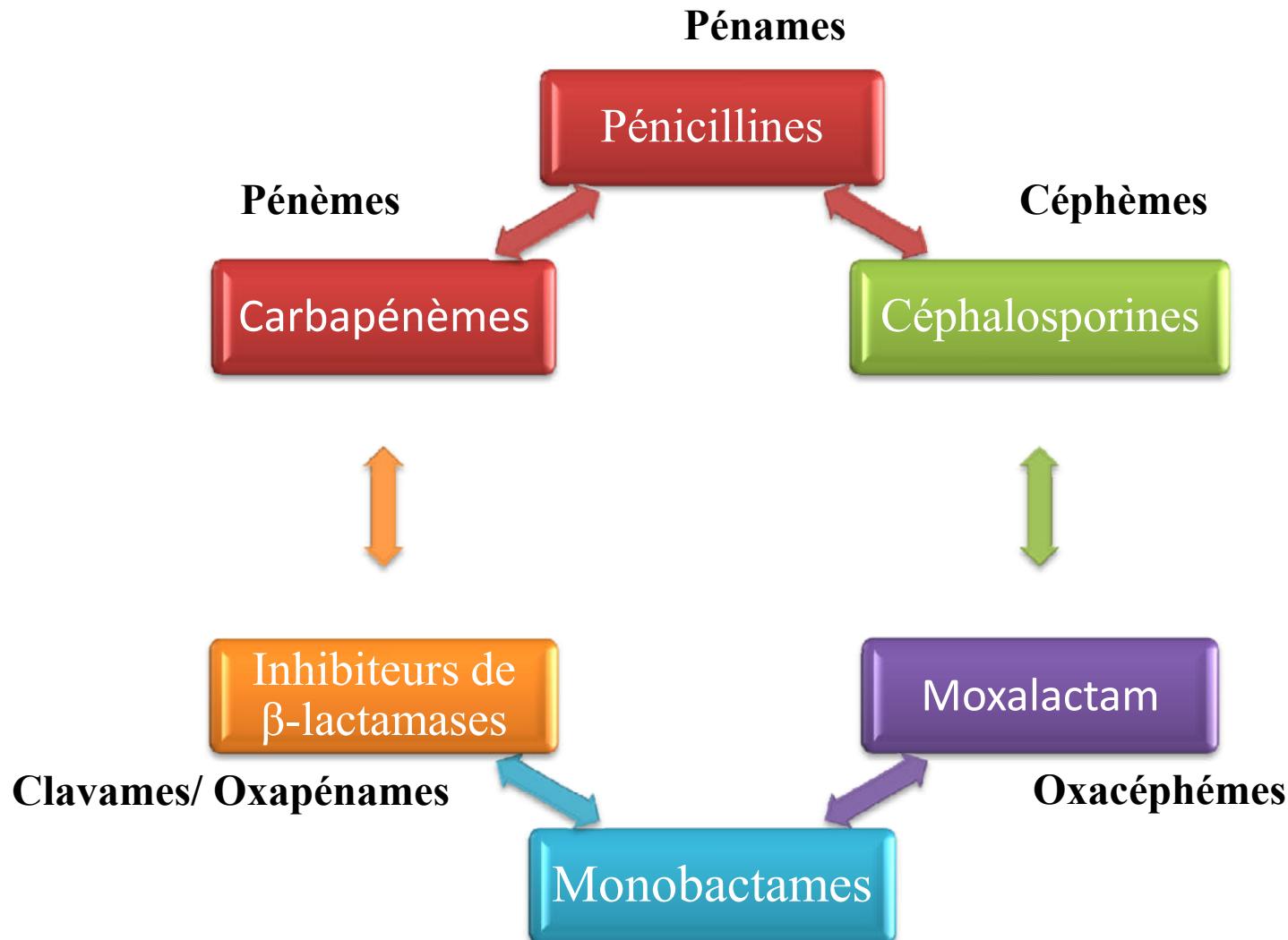
C. Classification

La base commune à toutes les β -lactamines est le noyau β -lactame. Ce noyau est associé à un hétérocycle permettant de différencier plusieurs sous-familles qui ont été développées par adjonction de chaînes latérales :

1. Les dérivés de l'acide 6 amino-pénicillanique
2. Les dérivés de l'acide 7 amino céphalosporanique
3. Les monobactames



6 sous-familles:

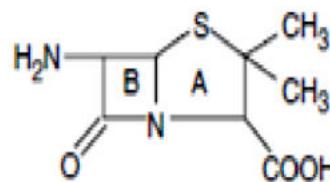


I. Les antibiotiques

5.1. β -lactamines

1. Les dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique

Dérivés de l'acide 6-amino-pénicillanique
Cycle β -lactame (B) + cycle thiazolidine (A)

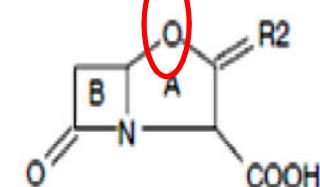
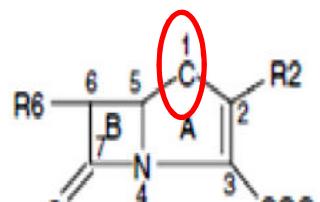
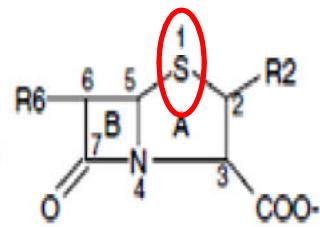


• Pénames (pénicillines)

- Pénicillines G et V sensibles aux pénicillinases
- Pénicillines antistaphylococciques résistantes aux pénicillinases : pénicillines M semi-synthétiques
- Pénicillines à large spectre (ampicilline et apparentés) et pénicillines actives sur *Pseudomonas aeruginosa* (carboxypénicillines et uréidopénicillines)
- Amidinopénicillines (pivmécillanam)
- Pénicillines sulfones (subbactam et tazobactam)

• Carbapénèmes

- Clavames ou oxapénames
- Acide clavulanique



- Leur noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle thiazolidine,
- le grand groupe des β -lactamines ayant un noyau pénème, caractéristique des pénicillines

- D'autres β -lactamines ont un noyau qui dérive du noyau pénème par substitution du soufre en position 1:

➤ la substitution du soufre en position 1 du noyau pénème par un oxygène est à l'origine du noyau Clavame

➤ la substitution du soufre en position 1 du noyau pénème par un atome de carbone est à l'origine du noyau pénème ; les carbapénèmes

•Les pénicillines (les pénames)

Les pénicillines représentent les antibiotiques les plus actifs, les moins toxiques et les plus utilisés en clinique. Elles possèdent un cycle thiazolidine (à 5 côtés) accolé au noyau β -lactame. Elles diffèrent par la nature de leur chaîne latérale.

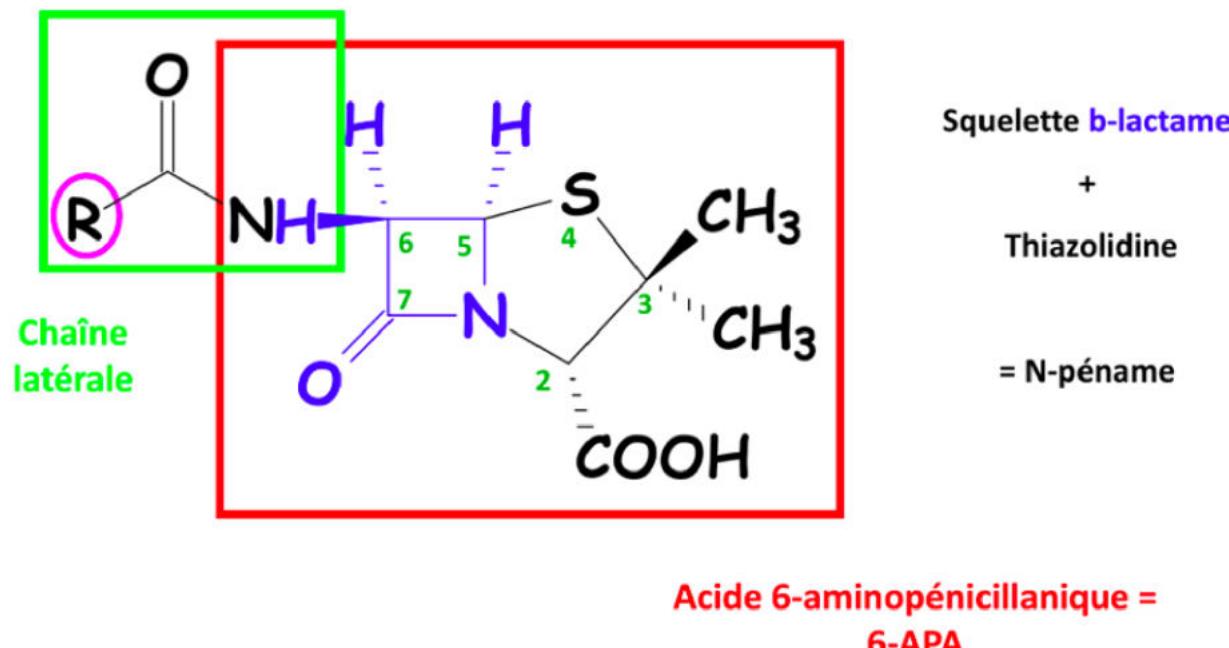


Figure 17 : Structure de base des pénicillines¹⁵

Selon leur structure chimique, ce groupe est constitué d'un nombre important de molécules, dont les principales sont:

1. Pénicillines naturelles :

Pénicilline G (voie parentérale) et V (voie orale)



2. Pénicillines hémisynthétiques

• Pénicilline M antistaphylococciques: *méticilline*, *l'oxacilline* et la *cloxacilline*

• Pénicilline A (aminopénicilline) : amoxicilline , ampicilline

• Pénicillines antipyocyaniques (anti pseudomonas) :

-Carboxy-pénicillines : carbénicilline, ticarcilline, réservées A l'usage hospitalier.

-Ureido-pénicillines : azlocilline, Mezlocilline, pipéracilline), réservées a l'usage hospitalier.

-Amidino-pénicillines : pivmécillinam, mecillinam

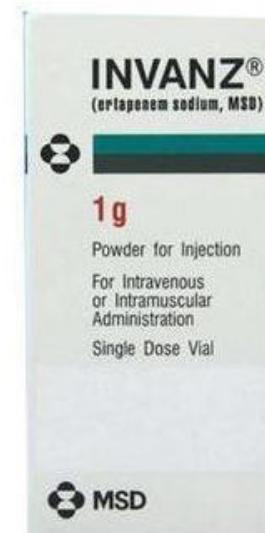
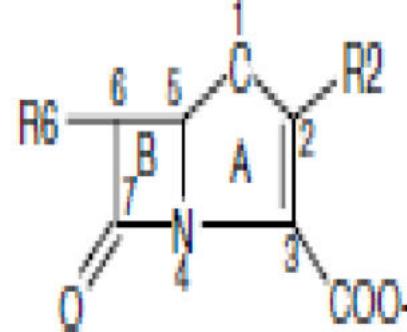


• Les carbapénèmes

Les carbapénèmes se distinguent des pénicillines par la présence d'un atome **de carbone au lieu d'un souffre**, ils ont aussi un **très large spectre** antibactérien et une grande stabilité vis-à-vis de la plupart des β -lactamases. Quatre molécules sont actuellement commercialisées : **l'imipénème, méropénème, l'ertapénème et le doripénème.**



obactam)

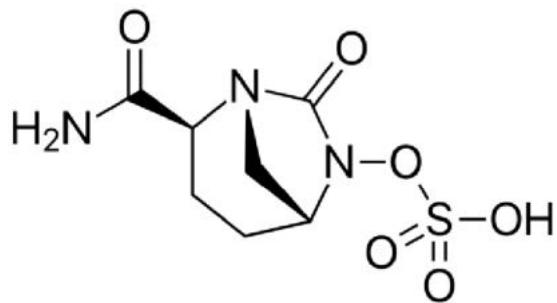


•Les inhibiteurs de β -lactamases

Les inhibiteurs de β -lactamases appartiennent chimiquement aux β -lactamines, mais elles ont une activité antibactérienne faible. Elles sont employées en association avec une autre β -lactamine en permettant l'augmentation de leur activité. Actuellement, sont disponibles les associations suivantes:

- Amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin) ;
- Pipéracilline-tazobactam (Tazocillin) ;
- Ticarcilline-acide clavulanique (Claventin) ;
- Ampicillin/sulbactam (Ampictam) ;
- Ceftazidime/Avibactam (Zavicefta).

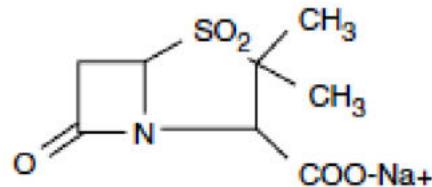




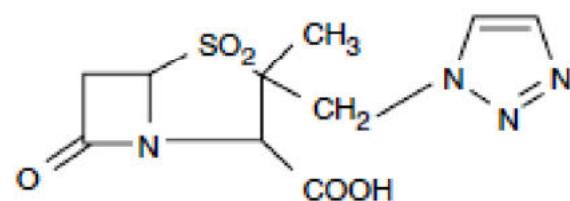
Avibactam

c'est un inhibiteur
de β -lactamases
non- β -lactamine

Sulbactam



Tazobactam



Acide clavulanique

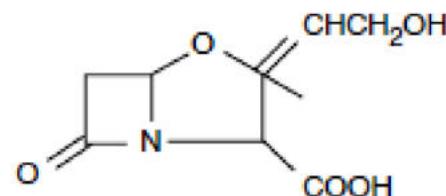


Figure 6 Structure des β -lactamines : inhibiteurs de β -lactamases.

I. Les antibiotiques

5.1. β -lactamines

Dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique

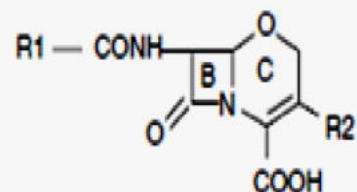
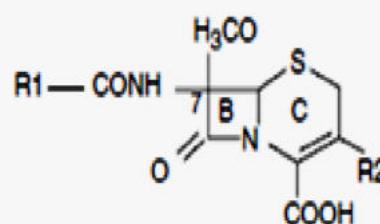
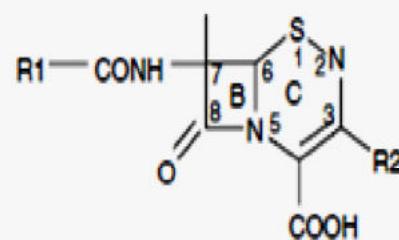
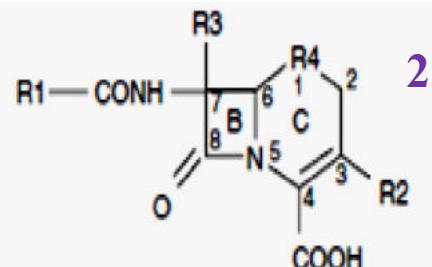
Cycle β -lactame B + cycle dihydrothiazine C (noyau céphème)

• Céphalosporines

• Céphamycines

Céfoxidine, céfotétan : radical α -méthoxy en C7

• Oxacéphèmes



Les dérivés de l'acide 7-amino-céphalosporanique

➤ Noyau de base associe un cycle β -lactame à un cycle dihydrothiazine pour former l'acide 7-amino-céphalosporanique.

➤ Suivant les substituants en R3 et R4, on distingue :

- les céphalosporines,
- les céphamycines
- les oxacéphèmes.

- **Les céphalosporines (les céphèmés)**

Les céphalosporines distinguent chimiquement des pénicillines par le remplacement du cycle thiazolidine par un cycle dihydrothiazine «noyau céphème ». Elles se caractérisent par rapport aux pénicillines par une meilleure stabilité vis-à-vis des β -lactamases.

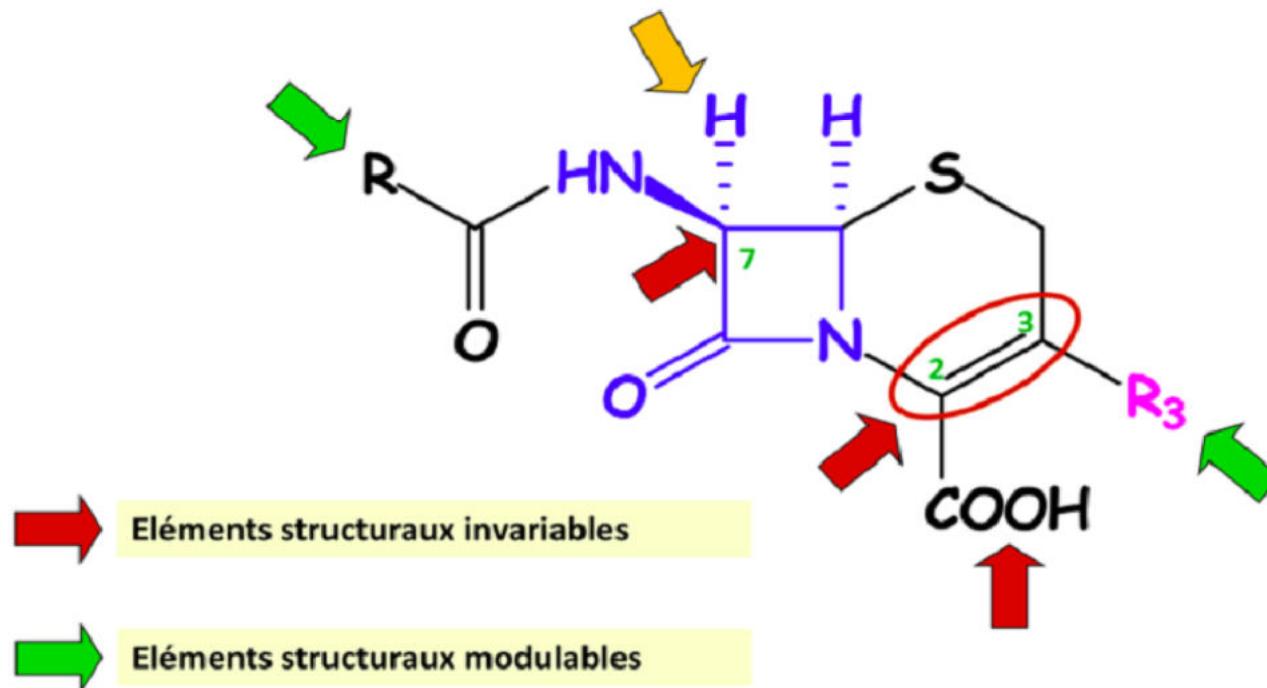


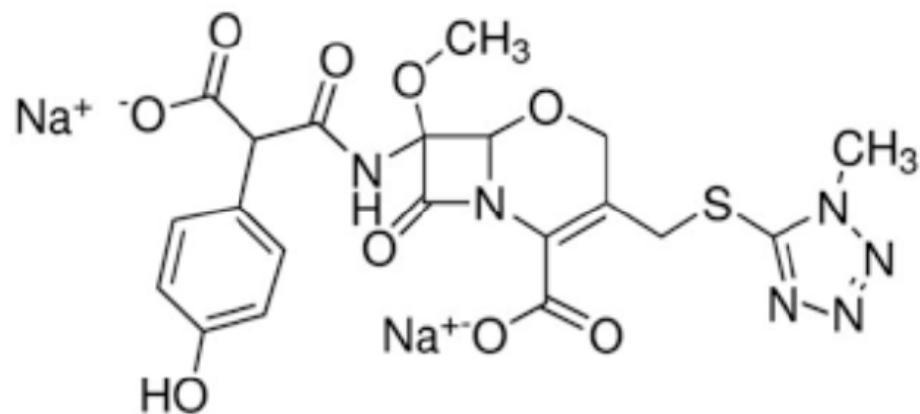
Figure 18 : Structure de base des céphalosporines²⁰

On distingue 5 générations de céphalosporines. Elles sont classées en fonction de leur date d'apparition, qui correspond à chaque fois à l'acquisition de nouvelles propriétés.

- **Céphalosporines de première génération(C1G)** : Céfaclor, Céfadroxil, Céfalexine ;
- **Céphalosporines de deuxième génération(C2G)** : céfuroxime, céfoxitine ;
- **Céphalosporines de troisième génération (C3G)** : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone, céfopérazone ;
- **Céphalosporines de quatrième génération (C4G)** : céfémipe, cefpirome.
- **Céphalosporines de cinquième génération (C5G)** : Ceftobiprole, Ceftaroline.

Oxacéphémes

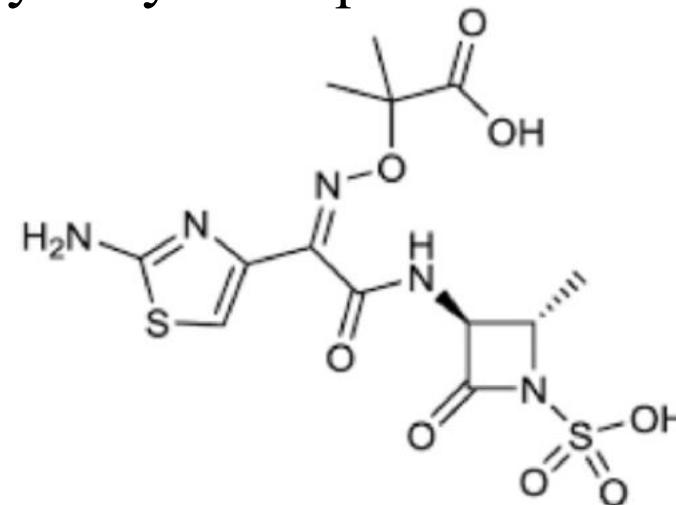
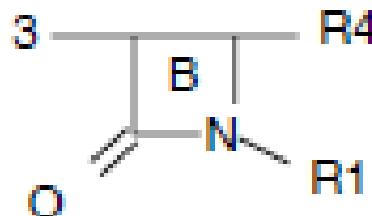
Dans le moxalactam, l'atome de soufre en position 1 du noyau céphème est remplacé par un atome d'oxygène. La présence de ce noyau dihydro-oxazine (oxacéphème) permet une meilleure pénétration à travers la paroi des bacilles à Gram négatif, en raison de la plus grande hydrophilie de la molécule, et une activité inhibitrice de certaines β -lactamases par une analogie de structure avec les clavames (acide clavulanique).



Moxalactam sodium

3. Les monobactames

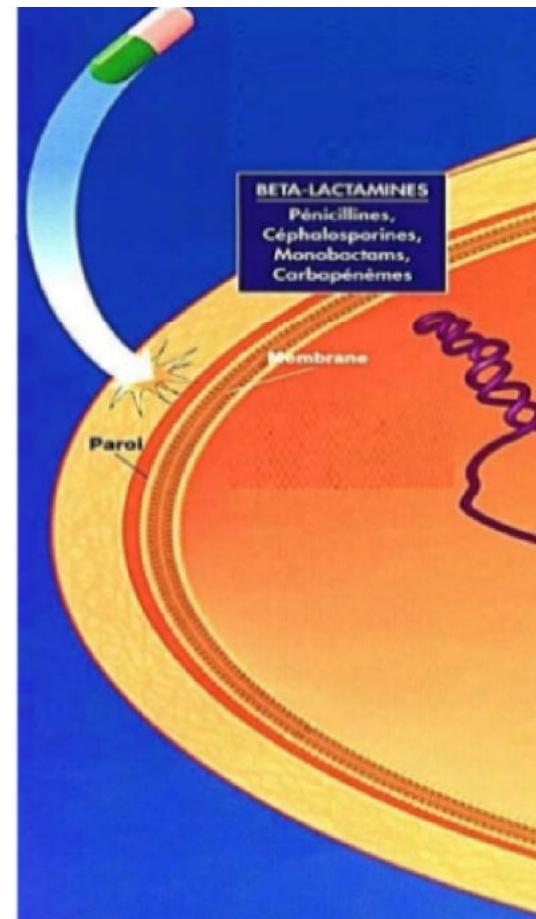
- ✓ β -lactamines monocycliques, azétidine, limité au cycle β -lactame.
- ✓ Individualisé en 1976.
- ✓ Seul l'aztréonam est à l'heure actuelle prescrit.
- ✓ Inactifs sur les bactéries à Gram positif et les anaérobies.
- ✓ Très actifs sur les bacilles à Gram négatif aérobies (y compris *Pseudomonas* et *Acinetobacter*).
- ✓ Caractérisés par une forte stabilité en présence de β -lactamases due au groupement **SO₃H** encombrant protecteur du cycle β -lactame.
- ✓ Les seules β -lactamines non hydrolysées par les métallo- β -lactamases.



5. ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE DE LA PAROI BACTÉRIENNE:

5.1. B-LACTAMINES

5.2. GLYCOPEPTIDES

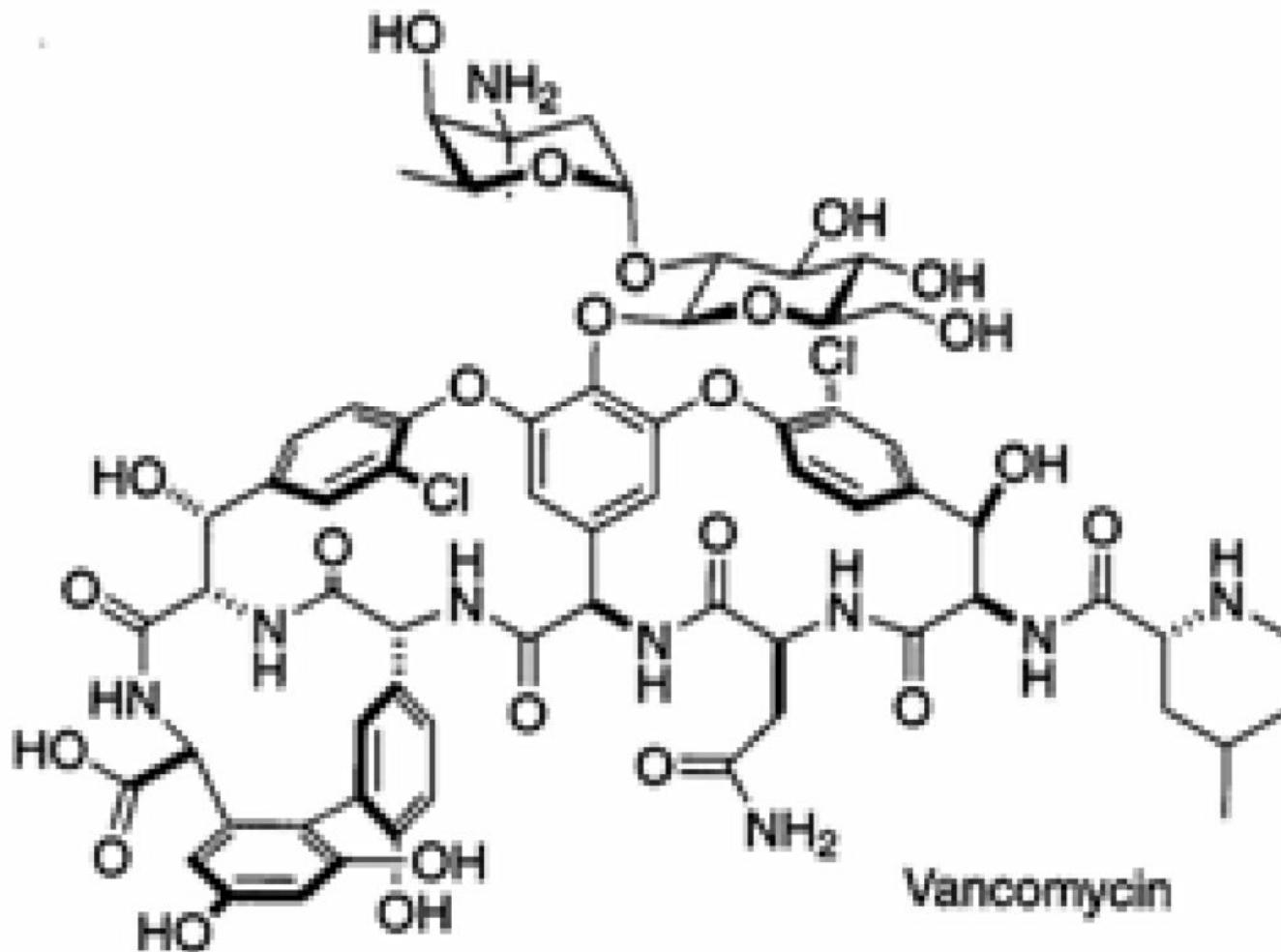


Il existe deux molécules, la **Vancomycine** et la **Teicoplanine** dont le mode d'action est similaire.

Ils perturbent les premières étapes de synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

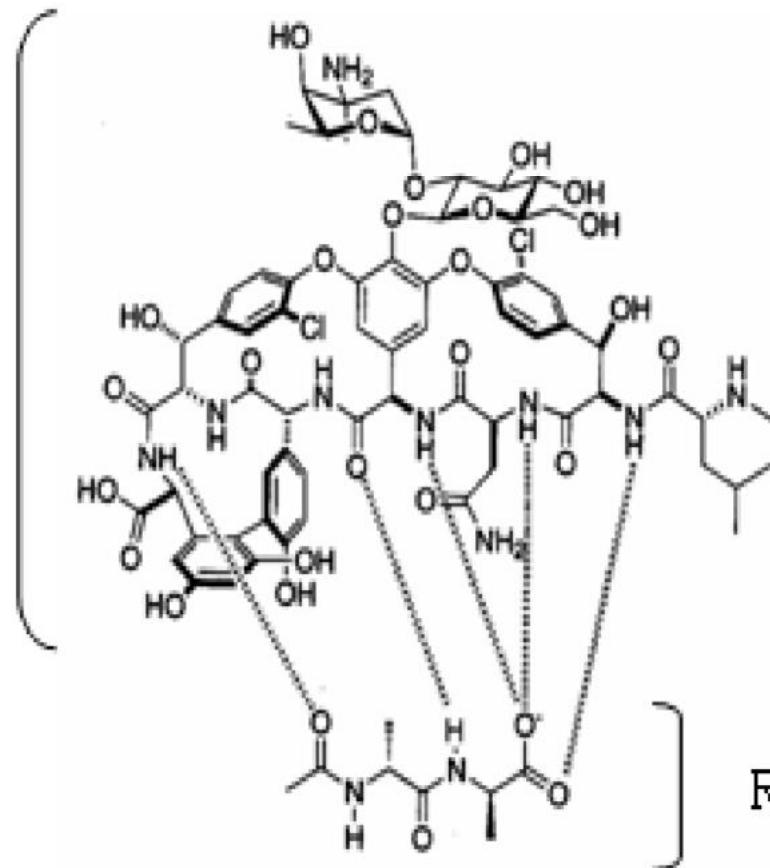
Ces deux molécules sont actives sur les germes Gram+. Utilisées particulièrement dans les infections systémiques à Staphylocoque et à Entérocoque résistants aux autres antibiotiques (souches nosocomiales).

Utilisés également dans le traitement des colites à Clostridium difficile.



Ils se fixent étroitement par cinq liaisons hydrogène à la terminaison D-alanyl-D-alanine, inhibent la transpeptidation, altèrent la synthèse de la paroi bactérienne et modifient la perméabilité de la membrane cytoplasmique.

Vancomycine



6. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES PROTEINES:

Sur la sous-unité 30 S du ribosome:

6.1. LES AMINOSIDES

6.2. LES TÉTRACYCLINES

Sur la sous-unité 50 S du ribosome:

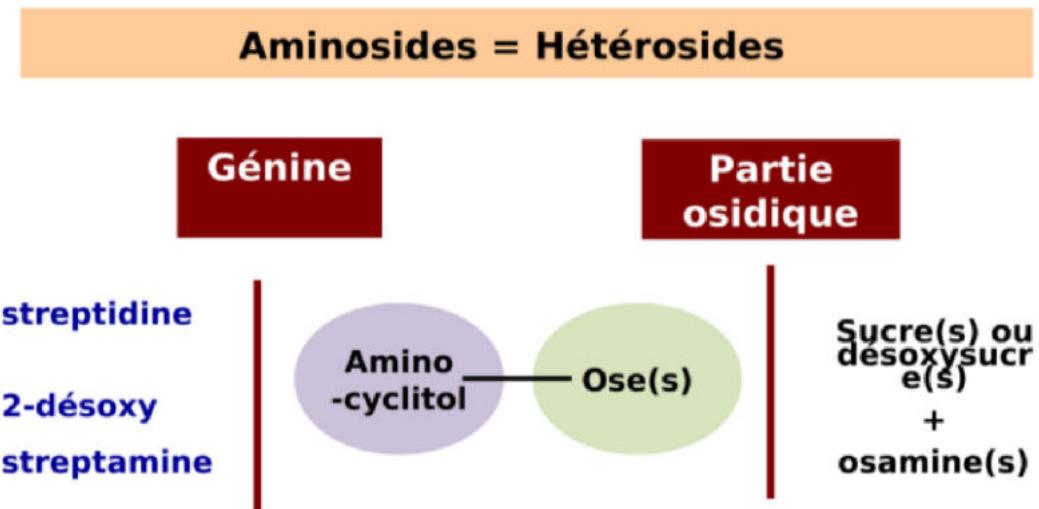
6.3. LES PHÉNICOLÉS

6.4. LES MACROLIDES, LINCOSSAMIDES , SYNERGISTINES
ET KÉTOLIDES (MLS)

Les aminosides, également appelés aminoglycosides, ou aminocyclitols sont constitués de sucres aminés et élaborés par des Actinomycètes (Amikacine, Tobramycine) ou des Micromonospora (Gentamicine).

Les aminosides sont hétérosides polaires et polycationiques. Leur structure comporte plusieurs cycles glycosidiques liés à un aminocyclitol.

Ce sont des antibiotiques bactéricides, concentration-dépendante.



I. Les antibiotiques

6.1. Aminosides

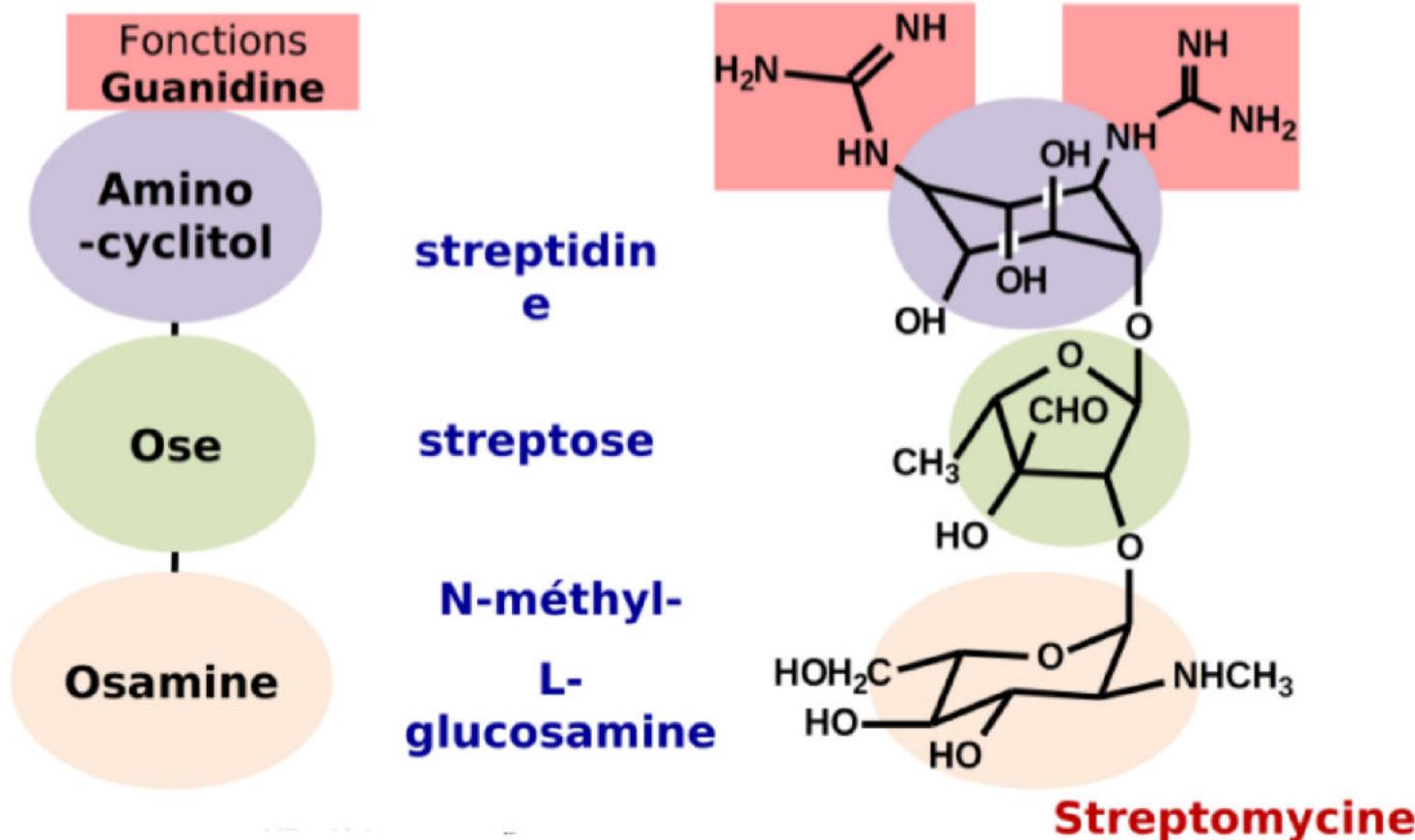
Il existe plusieurs centaines de molécules naturelles et hémi-synthétiques. Elles sont classées en fonction de la structure chimique.

Génine	streptidine	streptamine	2-désoxystreptamine	
			4,5-disubst.	4,6-disubst.
Aminosides naturels	Streptomycine	Spectinomycine	Framycétine Néomycines Paromomycine	(Kanamycines) Gentamicines Tobramycine (Sisomicine)
Aminosides d'hémisynthèse				Amikacine Nétilmicine

Selon la nature de la génine, on classe donc les aminosides en plusieurs groupes :

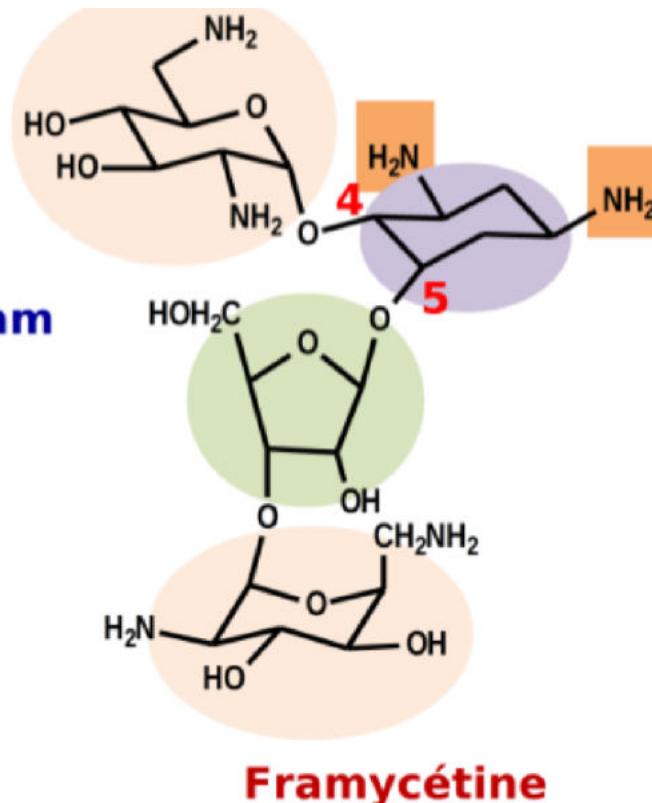
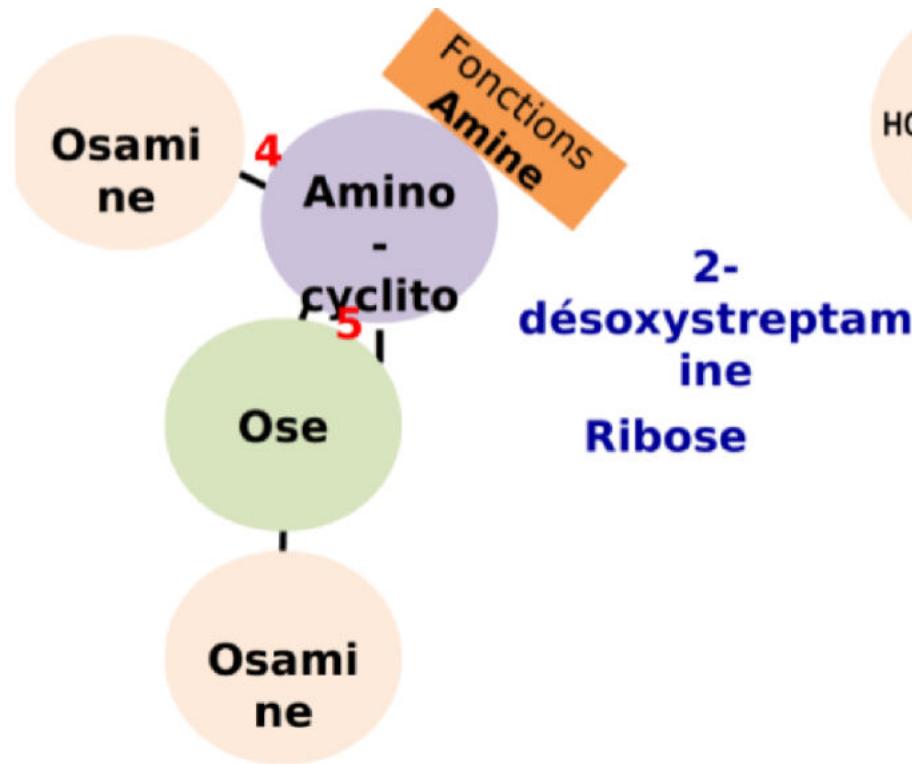
- A. Aminosides à génine streptidine
- B. Aminosides à génine 2-désoxystreptamine : 4,5 disubstituées ou 4,6-disubstituées
- C. Aminoside à génine streptamine

Aminosides à génine streptidine: c'est un aminocyclitol portant 2 fonctions guanidine = le seul antibiotique de ce groupe est la streptomycine dont l'intérêt principal est son utilisation pour l'obtention des composés hémisynthétiques.



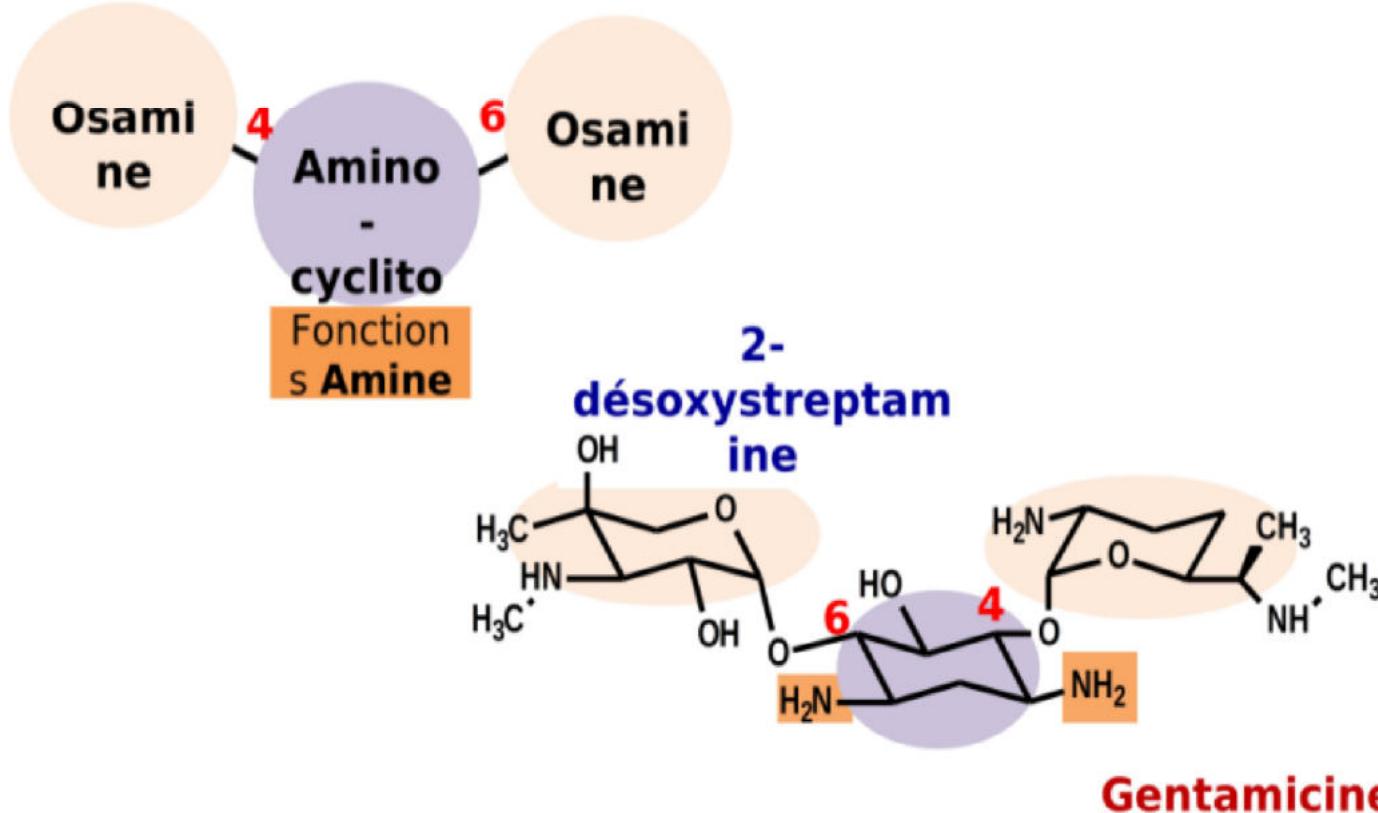
Aminosides à génine 2-désoxystreptamine: la génine est dans ce cas un cyclitol portant 2 fonctions amine. Ce groupe est lui-même divisé en 2 sous-groupes :

➤ Lorsque la génine est liée à la partie osidique par ses hydroxyles en position 4 et 5, comme dans la framycétine.

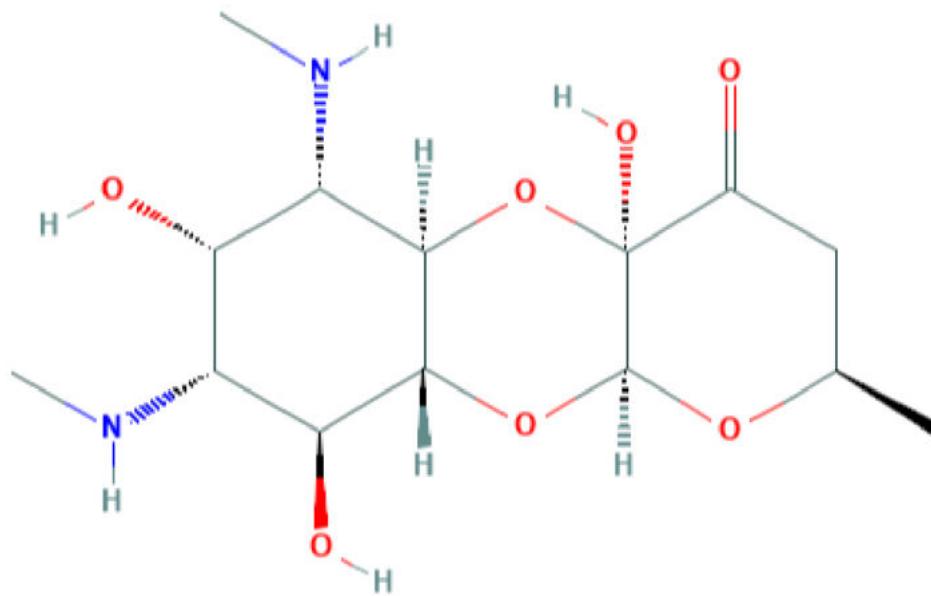


Aminosides à génine 2-désoxystreptamine: la génine est dans ce cas un cyclitol portant 2 fonctions amine. Ce groupe est lui-même divisé en 2 sous-groupes :

➤ Lorsque la génine est liée à la partie osidique par ses hydroxyles en 4 et 6, comme par exemple pour la gentamicine.



Aminoside à génine streptamine : spectinomycine, cas particulier car rattachée aux aminosides mais sans nature hétérosidique.



Après fixation à des sites chargés négativement sur la paroi bactérienne, en raison de leur caractère polycationique, ils diffusent dans les bactéries à travers les canaux porines jusqu'à l'espace périplasmique.

Leur pénétration à travers la membrane cytoplasmique est active et nécessite un apport d'énergie et la présence d'oxygène.

Ils sont réservés au traitement des infections sévères à bactéries à Gram négatif et à staphylocoques notamment dans leurs manifestations pulmonaires, endocardites, rénales et bactériémie.

Ils sont souvent employés dans le traitement probabiliste de ces infections en association avec une β -lactamine ou une fluoroquinolone.

Les aminosides perturbent la synthèse protéique bactérienne en se liant au site aminoacyl de l'ARN ribosomal 16S (ARNr), dans la sous-unité 30S du ribosome.

Cette liaison de l'antibiotique permet:

- l'inhibition de l'étape d'elongation (en empêchant le transfert du peptidyl-ARNt depuis le site A vers le site P) conduisant à un arrêt de la synthèse protéique.
- l'introduction d'erreurs dans la lecture des codons de l'ARNm, engendrant la production de protéines aberrantes.

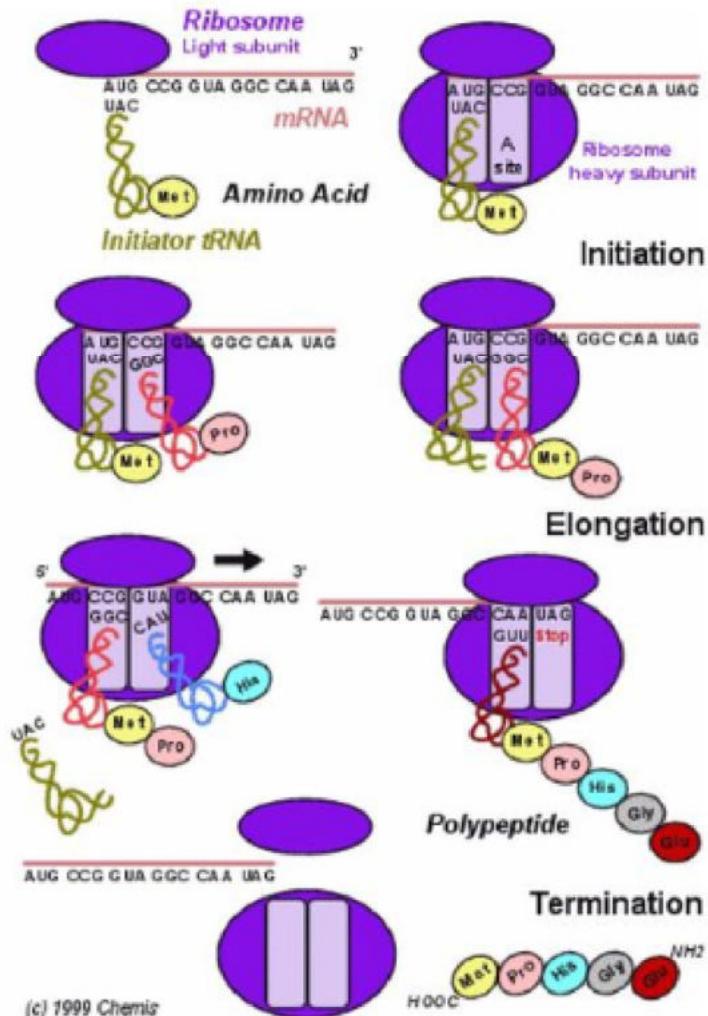
C'est l'accumulation des protéines erronées synthétisées qui est responsable de la létalité induite par les aminosides.

Les aminosides ou aminoglycosides

- Mode d'action :

-entrée: 3 phases (1 passive puis 2 énergie-dépendantes EDP-I et EDP-II qui dépendent d'un gradient transmembranaire de potentiel électrique généré par le métabolisme oxydatif)

-inhibent la synthèse protéique suite à leur fixation sur la sous unité 30S du ribosome bactérien (1 ou N sites) : site A



6. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES PROTEINES:

Sur la sous-unité 30 S du ribosome:

6.1. LES AMINOSIDES

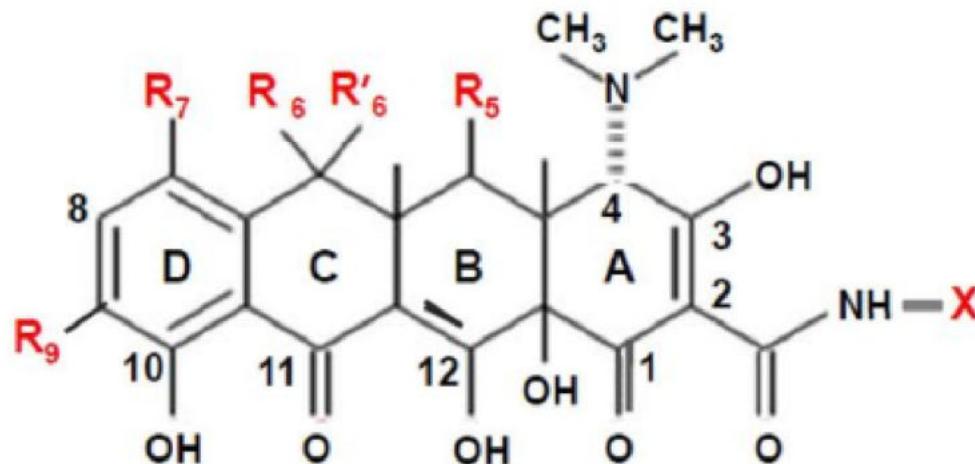
6.2. LES TÉTRACYCLINES

Sur la sous-unité 50 S du ribosome:

6.3. LES PHÉNICOLÉS

6.4. LES MACROLIDES, LINCOSSAMIDES , SYNERGISTINES ET KÉTOLIDES (MLSK)

- 4 cycles hexagonaux
- Tétracyclines, le chef de file : Hexacycline 1966
- Les autres cyclines actuellement commercialisées se distinguent de la tétracycline par des substitutions chimiques.



Noyau naphtacène

- **Substituants constants**
- **Substituants variables**

I. Les antibiotiques

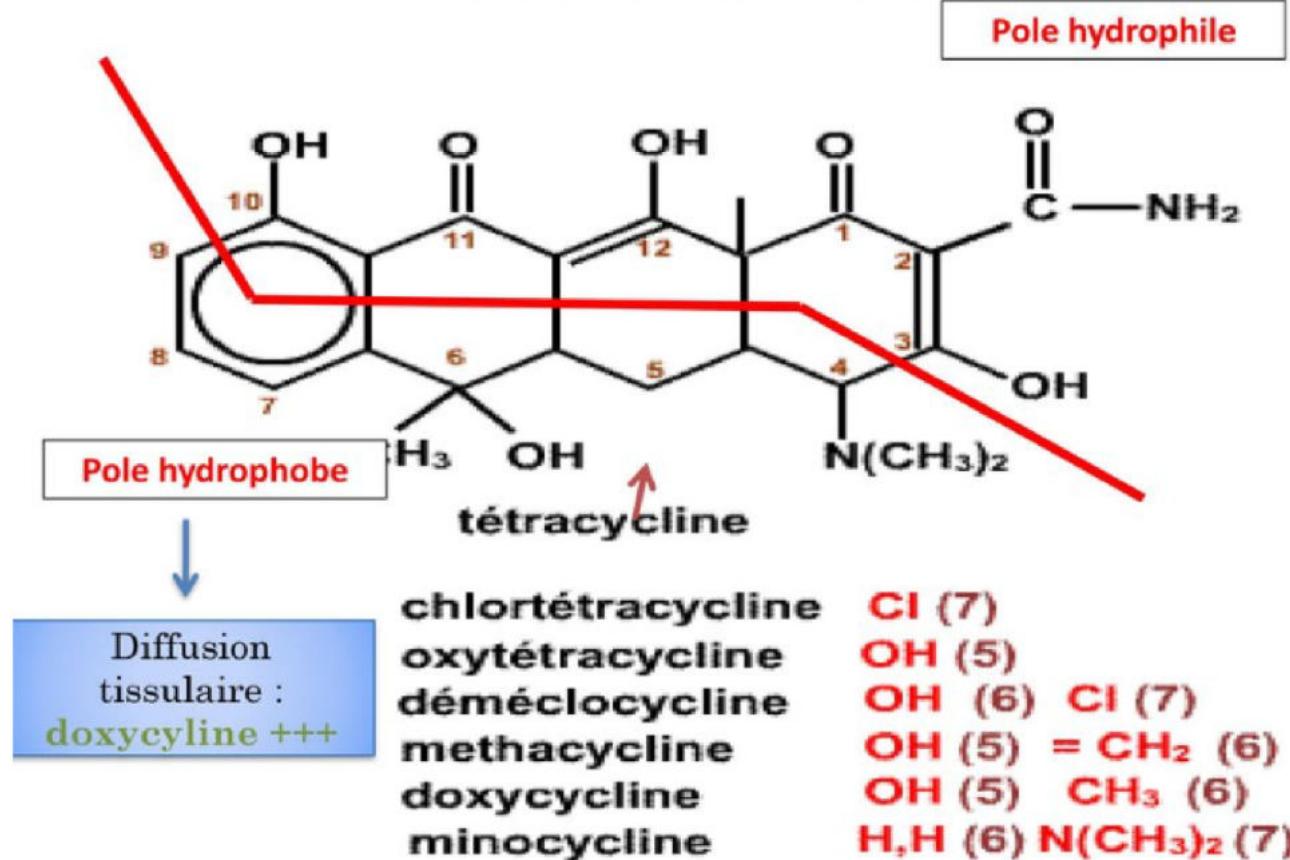
6.2. Les tétracyclines

- Première génération :

- chlortétracycline (1960), oxytétracycline (1963) (pommade et collyre),
 - Oxytétracycline: poudre auriculaire.

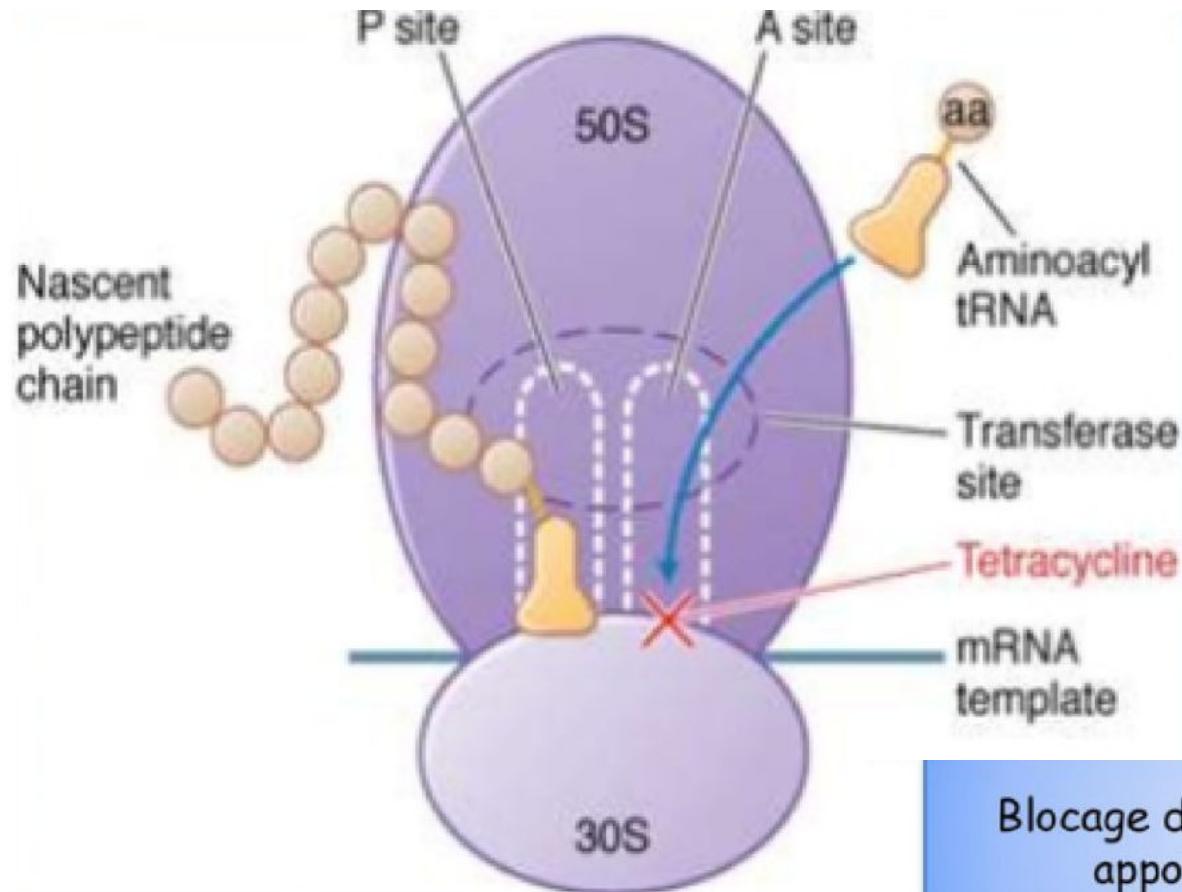
- Deuxième génération :

- doxycycline (1973),
 - lymécycline (1992),
 - méthylènecycline (1974),
 - minocycline (1973).



- Bactériostatique
- Les tétracyclines ont un large spectre antibactérien comprenant les cocci à Gram positif (streptocoques, staphylocoques), les bacilles à Gram négatif (la plupart des entérobactéries), les bactéries intracellulaires (*Chlamydia spp.*, *Rickettsia spp.*), les spirochètes et les mycoplasmes.
- Large spectre mais résistances fréquentes.

- Les tétracyclines inhibent la liaison de l'ARN de transfert sur le site accepteur de la fraction 30 S du ribosome.



Blocage de la fixation de l'aa apporté par l'ARNt

6. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES PROTEINES:

Sur la sous-unité 30 S du ribosome:

6.1. LES AMINOSIDES

6.2. LES TÉTRACYCLINES

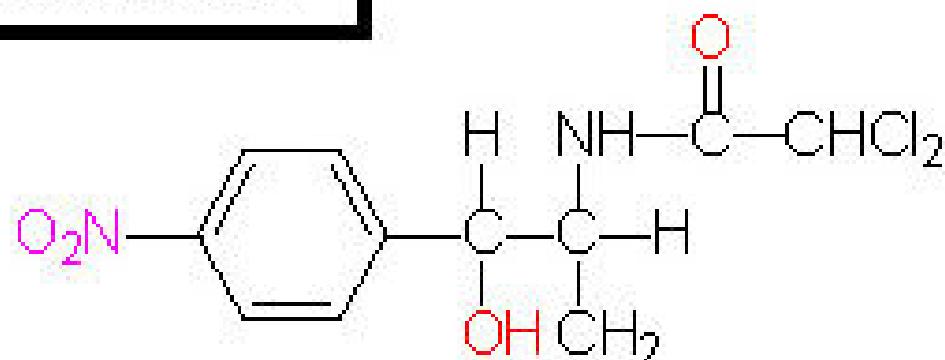
Sur la sous-unité 50 S du ribosome:

6.3. LES PHÉNICOLÉS

6.4. LES MACROLIDES, LINCOSSAMIDES , SYNERGISTINES ET KÉTOLIDES (MLSK)

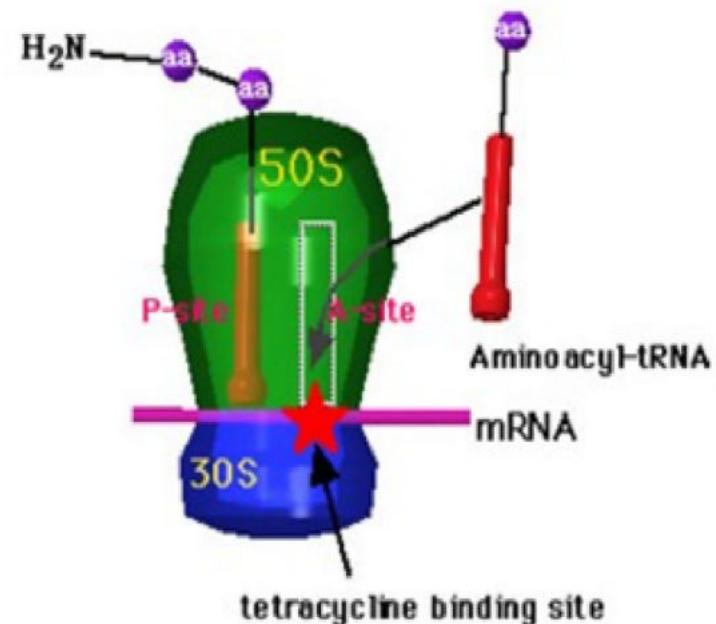
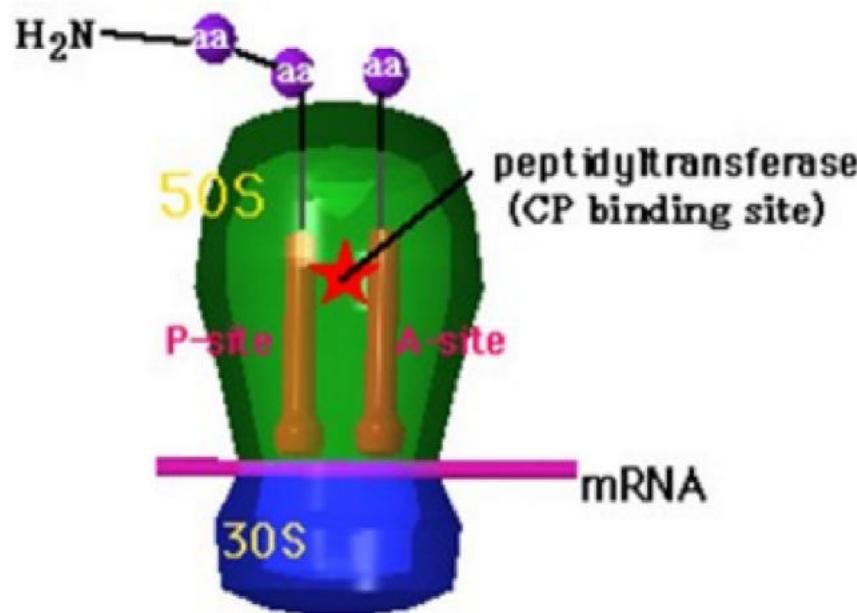
- Chloramphénicol: Tifomycine 1950
- Thiamphénicol : Thiophénicol 1962
- Bactériostatique
- Spectre large comprenant la plupart des cocci à Gram négatif, des bacilles à Gram négatif, des anaérobies et des germes intracellulaires.
- Toxicité médullaire , traitement de la fièvre typhoïde.

Chloramphenicol



- Se fixent sur la fraction 50 S du ribosome
- Inhibent la polymérase responsable de la réaction de transpeptidation

Mode d'action du chloramphénicol (CP) et des tétracyclines



6. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES PROTEINES:

Sur la sous-unité 30 S du ribosome:

6.1. LES AMINOSIDES

6.2. LES TÉTRACYCLINES

Sur la sous-unité 50 S du ribosome:

6.3. LES PHÉNICOLÉS

6.4. LES MACROLIDES, LINCOSSAMIDES, SYNERGISTINES
ET KÉTOLIDES (MLSK)

Macrolides

Lincosamides

Streptogramines

Kétolides

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques.

Apparentés par leur spectre d'activité,

Leur mécanisme d'action,

Les mécanismes de résistance.

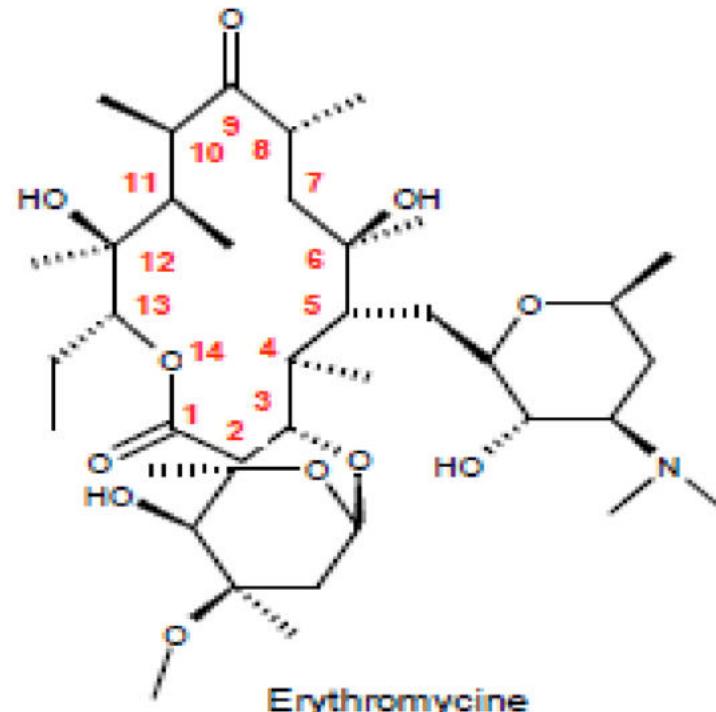
Les **macrolides** sont constitués par un macrocycle porteur d'une fonction lactone, sur laquelle viennent se greffer deux ou plusieurs sucres dont l'un est aminé.

L'érythromycine est le chef de file des macrolides.

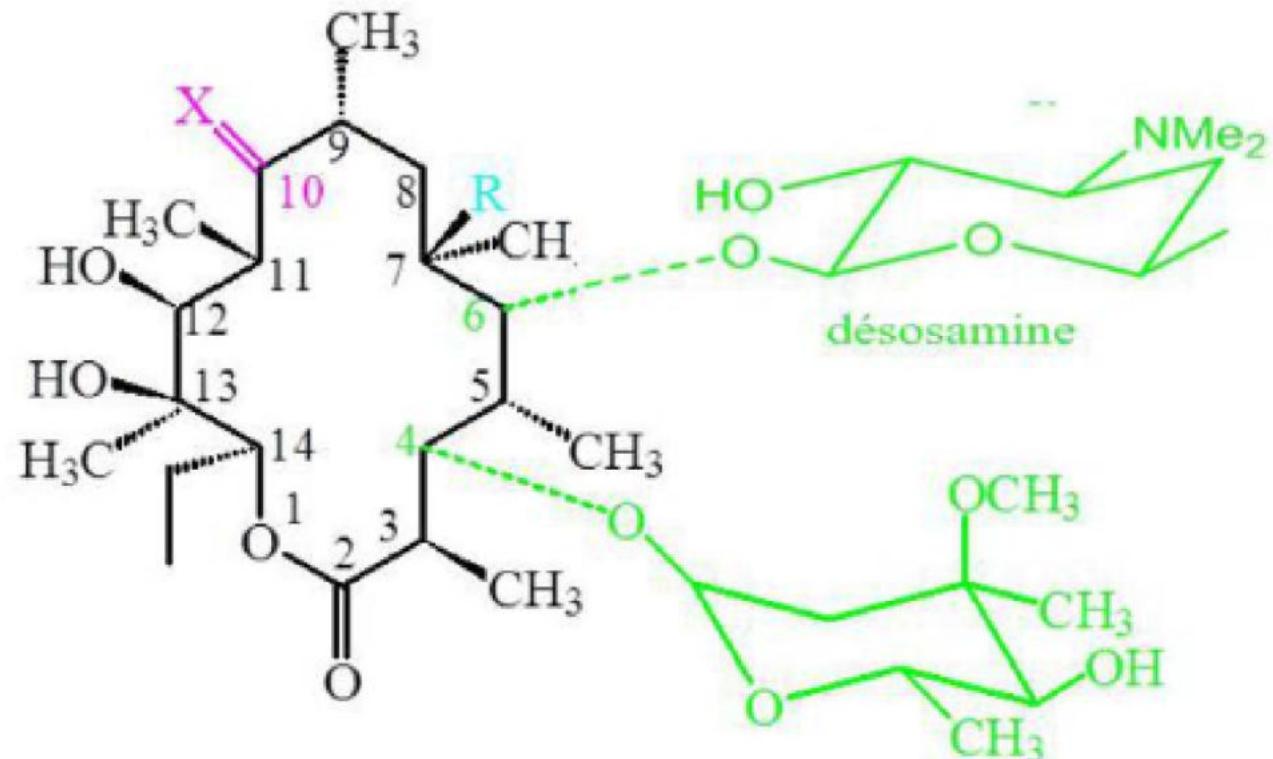
Les macrolides sont classés en fonction de la taille de leur macrocycle :

- 14 atomes : érythromycine, roxithromycine, clarithromycine
- 15 atomes : azithromycine
- 16 atomes : spiramycine

La **fonction lactone** est caractérisée par la présence d'un ester dans un cycle



Erythronolide



Clarithromycine $X = O$, $R = OCH_3$

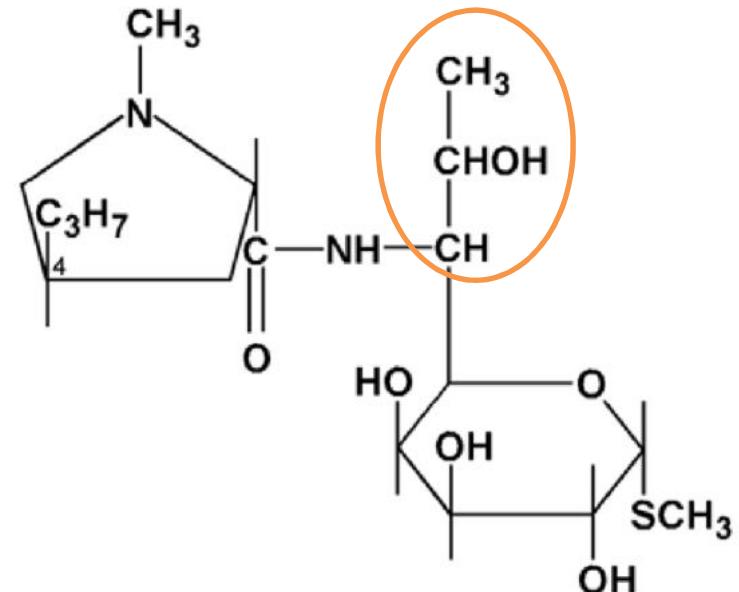
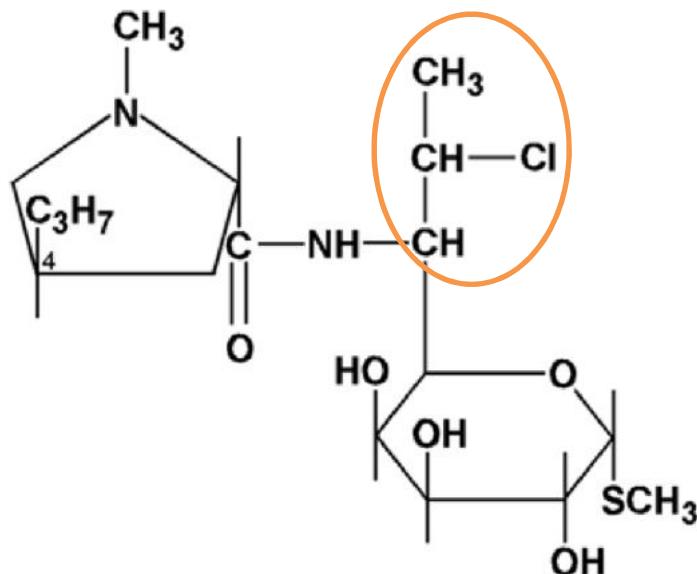
cladinose

Les lincosamides

Lincomycine : Lincocine 1966

Clindamycine : Dalacine 1972

Actuellement, seule la clindamycine est commercialisée parmi les lincosamides.



La clindamycine est un dérivé de la lincomycine, obtenu par voie chimique.

La lincomycine a été obtenue en 1962 par purification, à partir d'un actinomycète : *Streptomyces lincolnensis*, provenant d'un échantillon de sol prélevé dans la région de Lincoln, dans le Nebraska, aux États-Unis.

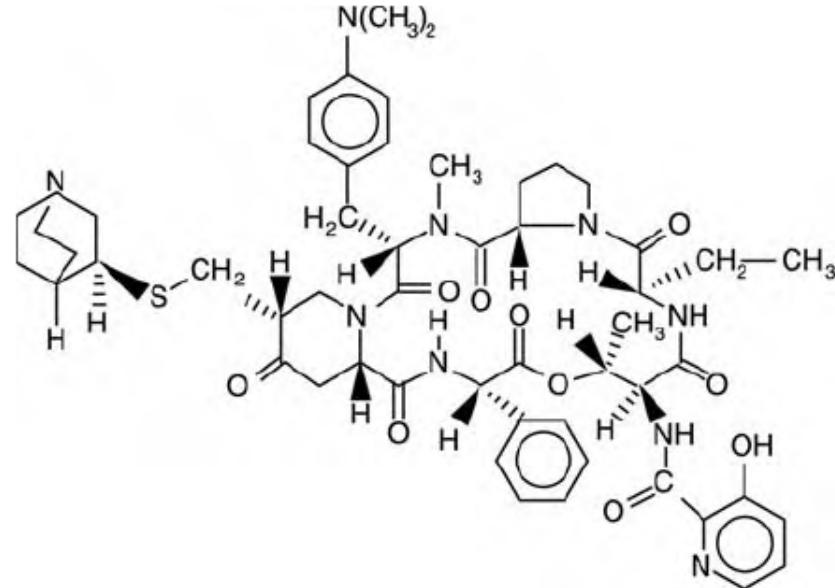
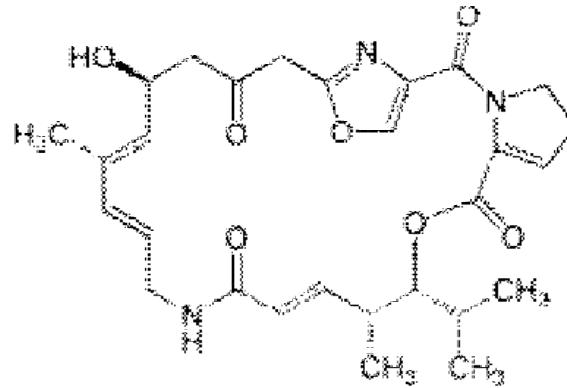
Les streptogramines (ou synergistines)

Mélanges complexes de 2 types de molécules agissant en synergie:
streptogramines A (macrolactones polyinsaturés) et les
streptogramines B (polypeptides cycliques).

Il existe actuellement deux spécialités commercialisées :

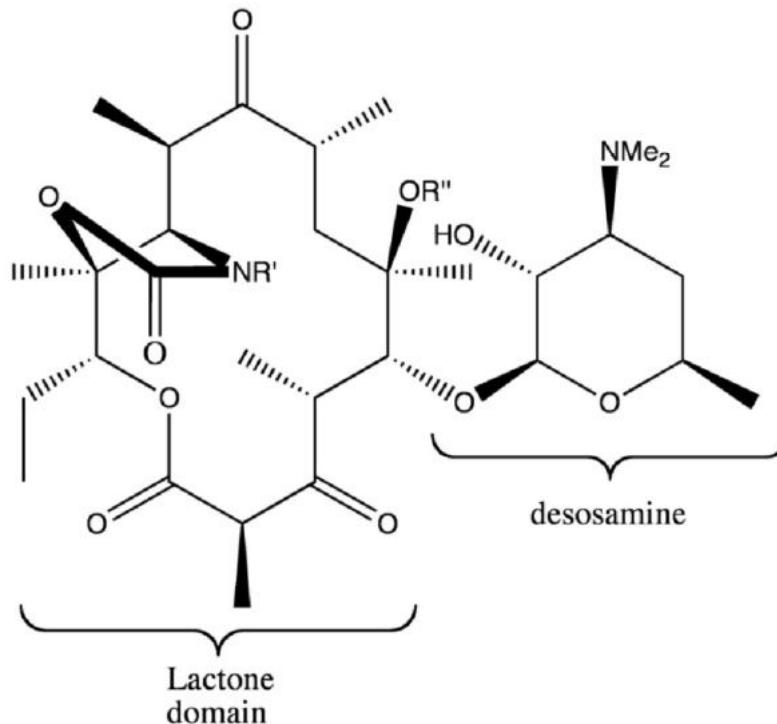
Prystinamycine qui est extraite de *Streptomyces pristinaespiralis*

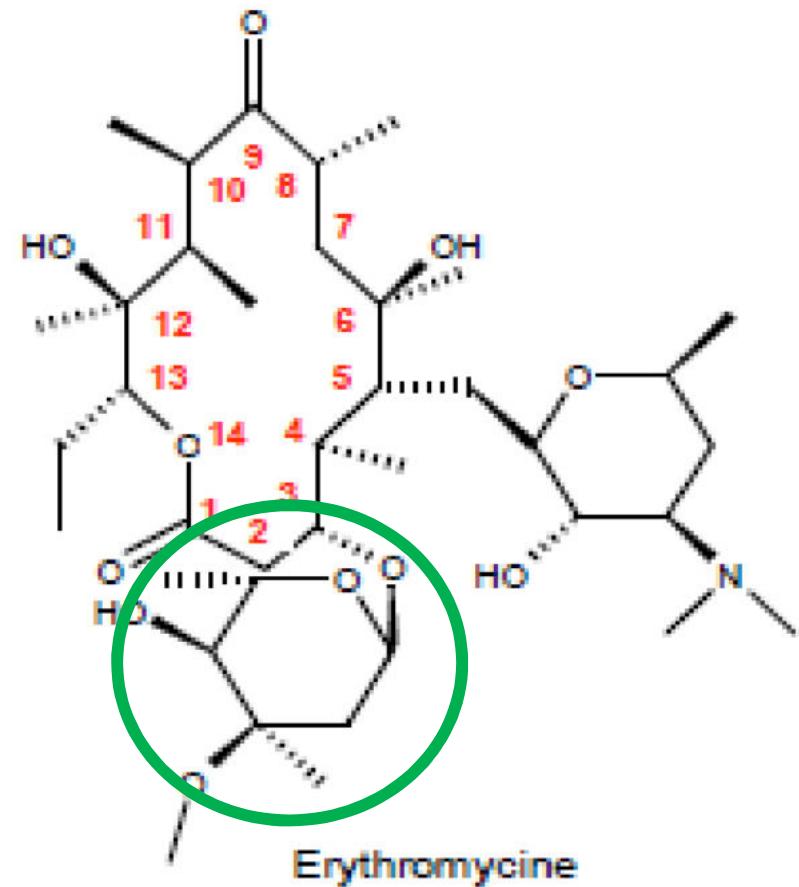
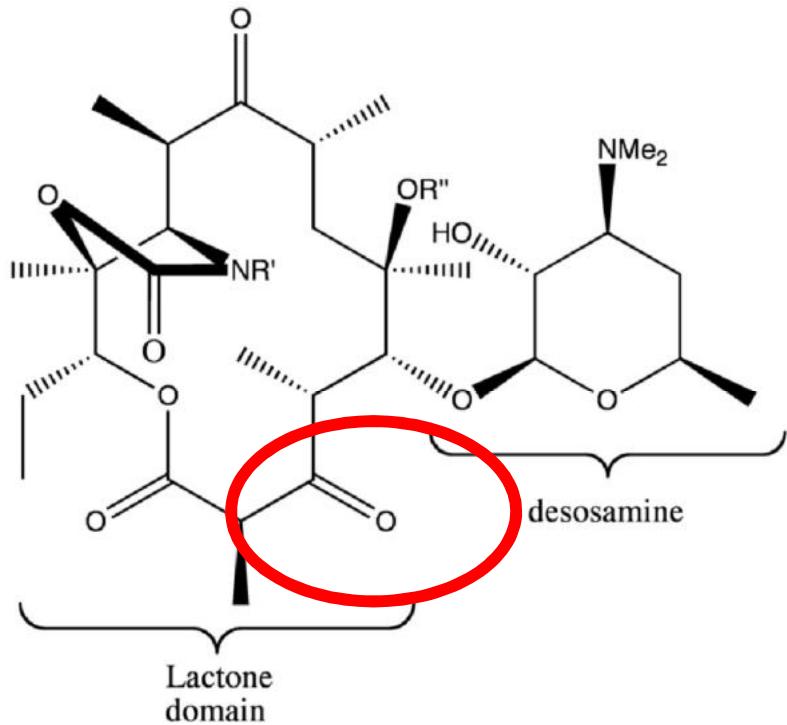
Synercid TM qui est un dérivé semi-synthétique de la pristinamycine.



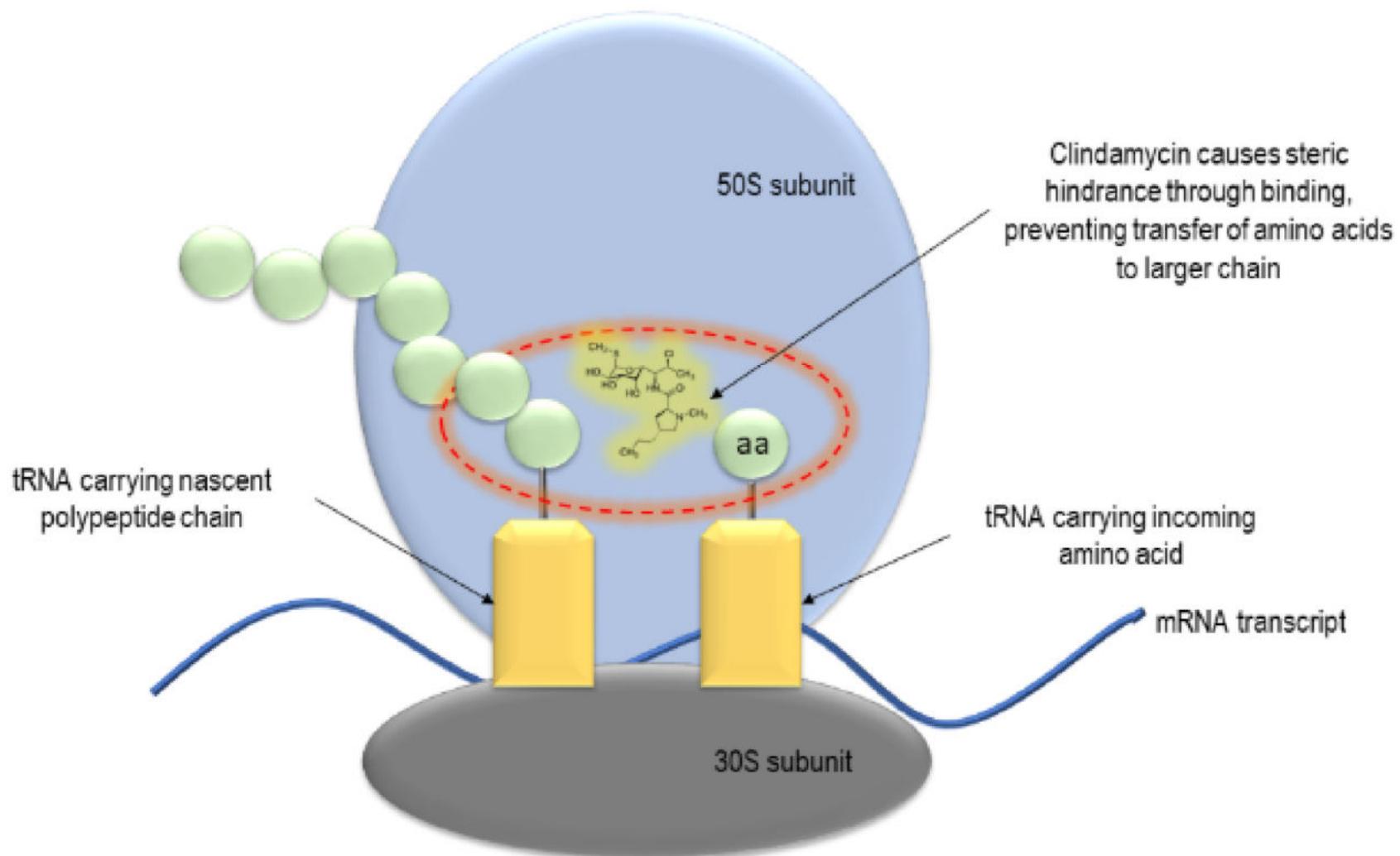
Les **kétolides** constituent une classe de composés antibiotiques dérivés des macrolides : ce sont des 3-kéto-macrolides.

La téolithromycine est le seul kétolide commercialisé actuellement.

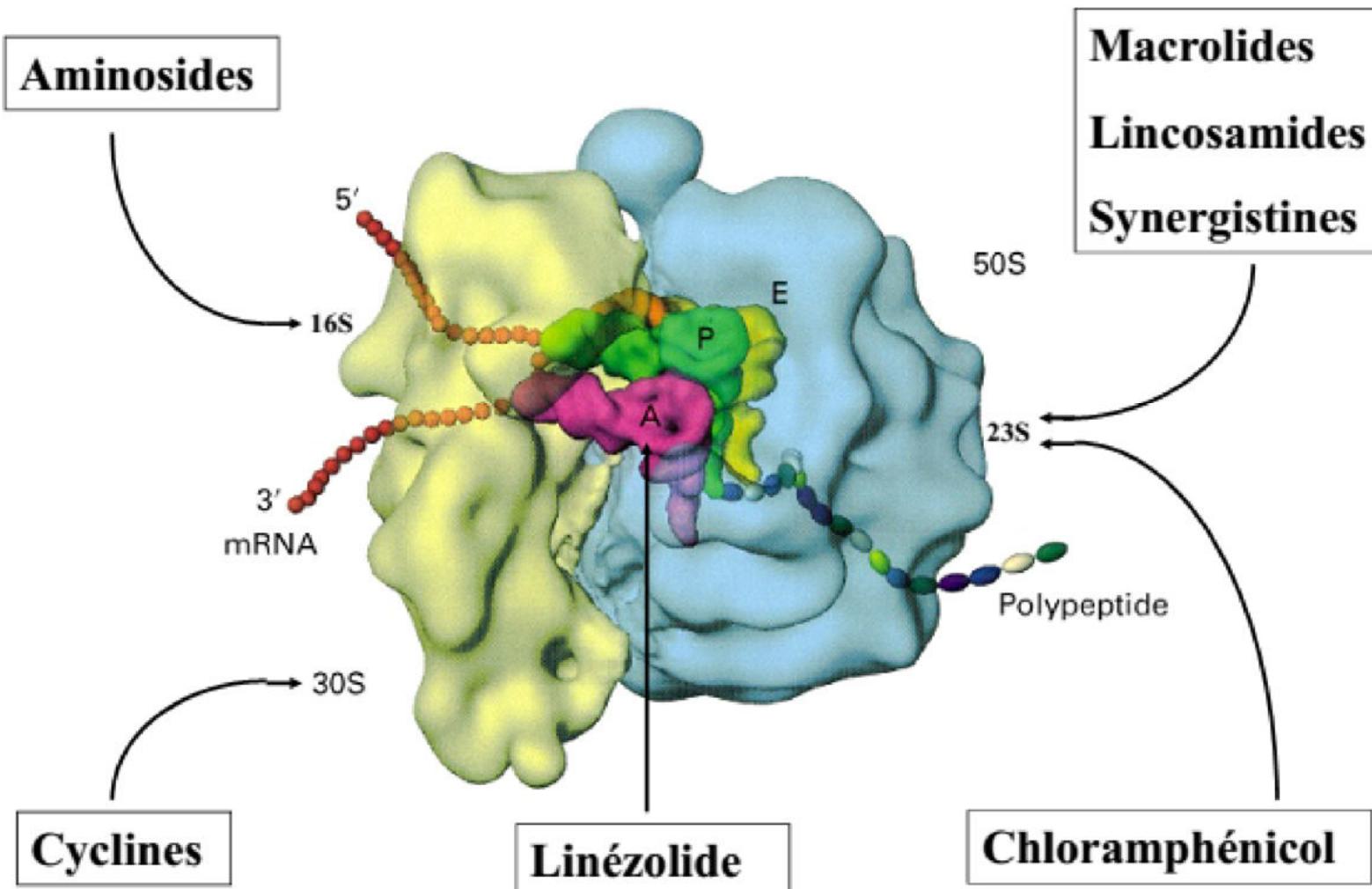


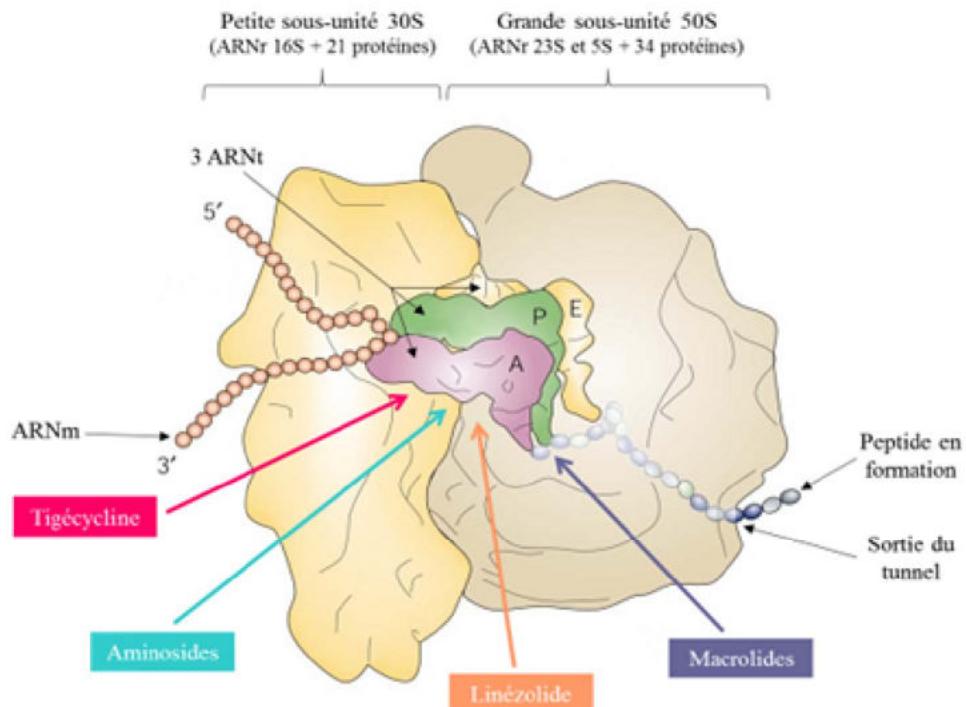


- **Mécanisme d'action** : Se fixent sur l'ARNr 23s de la grande sous-unité du ribosome, inhibent la phase d'elongation, entraînent des erreurs de lecture, une interruption prématuée de la traduction du polypeptide (en général on obtient de petits polypeptides de 4 à 5 acides aminés, complètement inutiles à la bactérie).
- **Spectre** : les MLSK sont actifs sur les Gram + uniquement car ils ne peuvent pas franchir la membrane externe des Gram -. Cependant ils sont aussi actifs sur les bactéries atypiques : mycoplasmes, chlamydiae, legionnelles...



Sites de fixation des antibiotiques





Tigécycline (cycline): inhibe la synthèse des protéines en se liant à la sous-unité 16S, près du site de décodage (= site « A »). Ceci bloque l'accès au site « A » pour l'ARNt

Aminosides: près du site de décodage (site « A »). Mauvaise reconnaissance du codon de l'ARN messager (ARNm) par l'ARN de transfert (ARNt) chargé, conduisant à des erreurs de traduction

Linézolide: liaison à la sous-unité l'ARNr 23S, au niveau du site de décodage (= site « A »). Mauvais positionnement de l'ARNt au site « A » et bloque la traduction

Macrolides: au début du tunnel de sortie du peptide en formation. Blocage de la chaîne peptidique. Le ribosome se dissocie du peptide en formation

Diapo: A.L Lefebvre adapté de Lafontaine et Tollervey 2001

7. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES

7.1. LES QUINOLONES

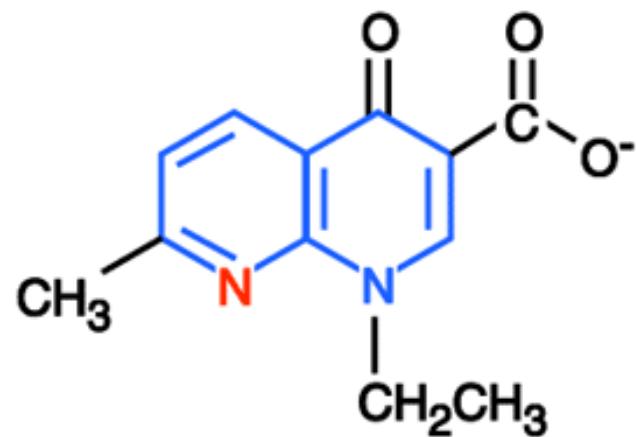
7.2. LES RIFAMYCINES

7.3. LES SULFAMIDES

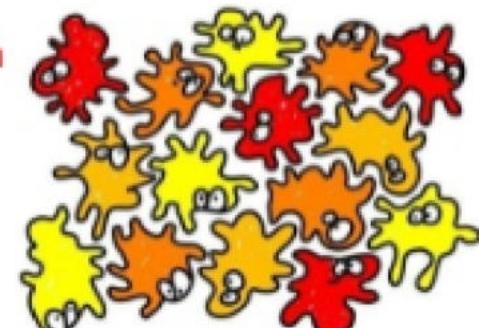
7.4. TRIMÉTHOPRIME

7.5. TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

- 1962 par Lesher
- Antibiotiques synthétiques
- Spécifiques à l'ADN bactérien
- Activité bactéricide pendant la phase de multiplication et de repos des bactéries
- Bonne diffusion tissulaire
- Utilisés en médecine humaine et vétérinaire : d'infections urinaires et respiratoires

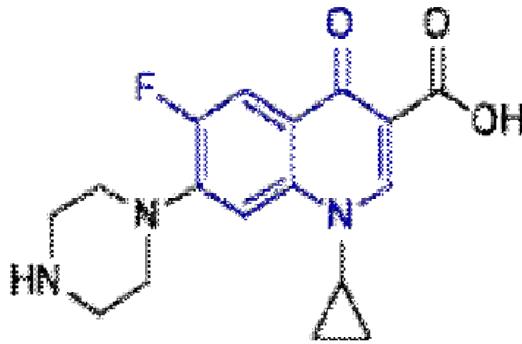


- **First Generation**
 - Cinoxacin
 - Nalidixic Acid
 - Oxolinic acid
- **Second Generation**
 - Ciprofloxacin
 - Enoxacin
 - Fleroxacin
 - Lomefloxacin
 - Levofloxacin
 - Norfloxacin
 - Ofloxacin
 - Rulifloxacin
- **Third Generation**
 - Gatifloxacin
 - **Grepafloxacin**
 - Pazufloxacin
 - Sparfloxacin
 - Tosufloxacin
- **Fourth Generation**
 - Clinafloxacin
 - **Gemifloxacin**
 - Moxifloxacin
 - **Trovaflloxacin**

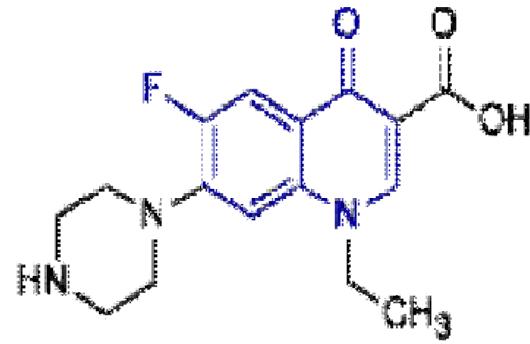


Les quinolones de 1^{ère} génération, dont le chef de file est l'acide nalidixique, n'agissent que sur les bacilles à Gram négatif et ne sont utilisées que dans le traitement des infections urinaires.

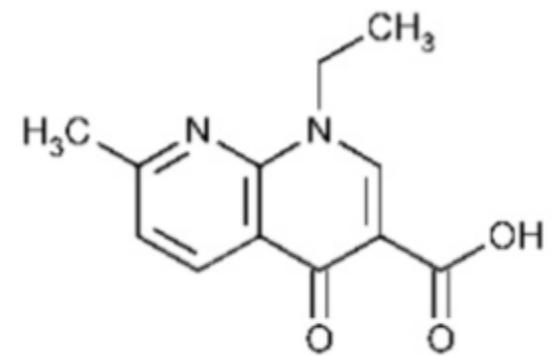
Les quinolones de 2^{eme} génération ou fluoroquinolones, utilisées depuis les années 80, comprennent principalement la pefloxacine, l'ofloxacine, la ciprofloxacine et la norfloxacine. Elles sont beaucoup plus actives que les quinolones de 1^{ère} génération.



Ciprofloxacine



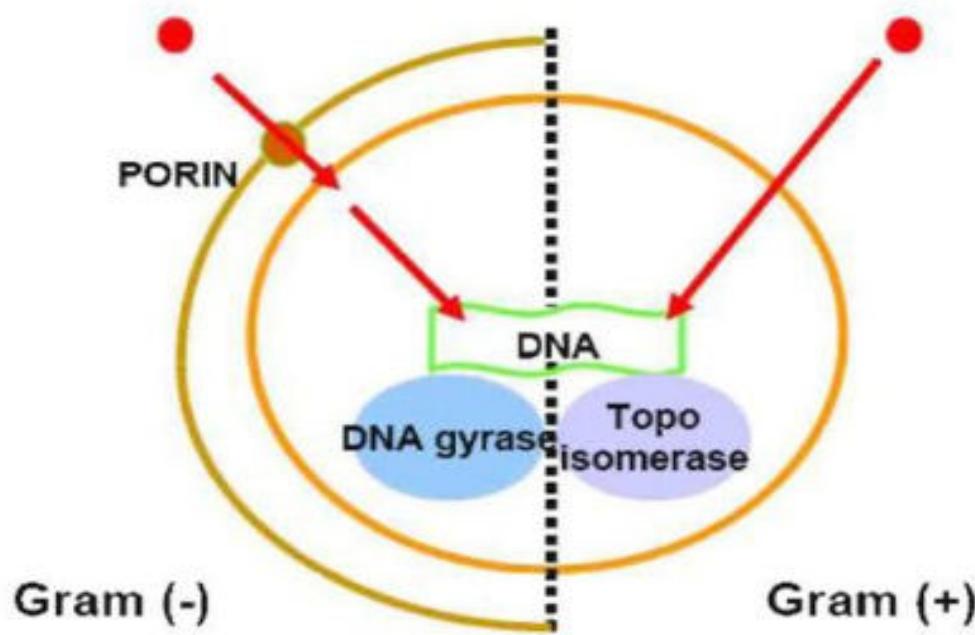
Norfloxacine

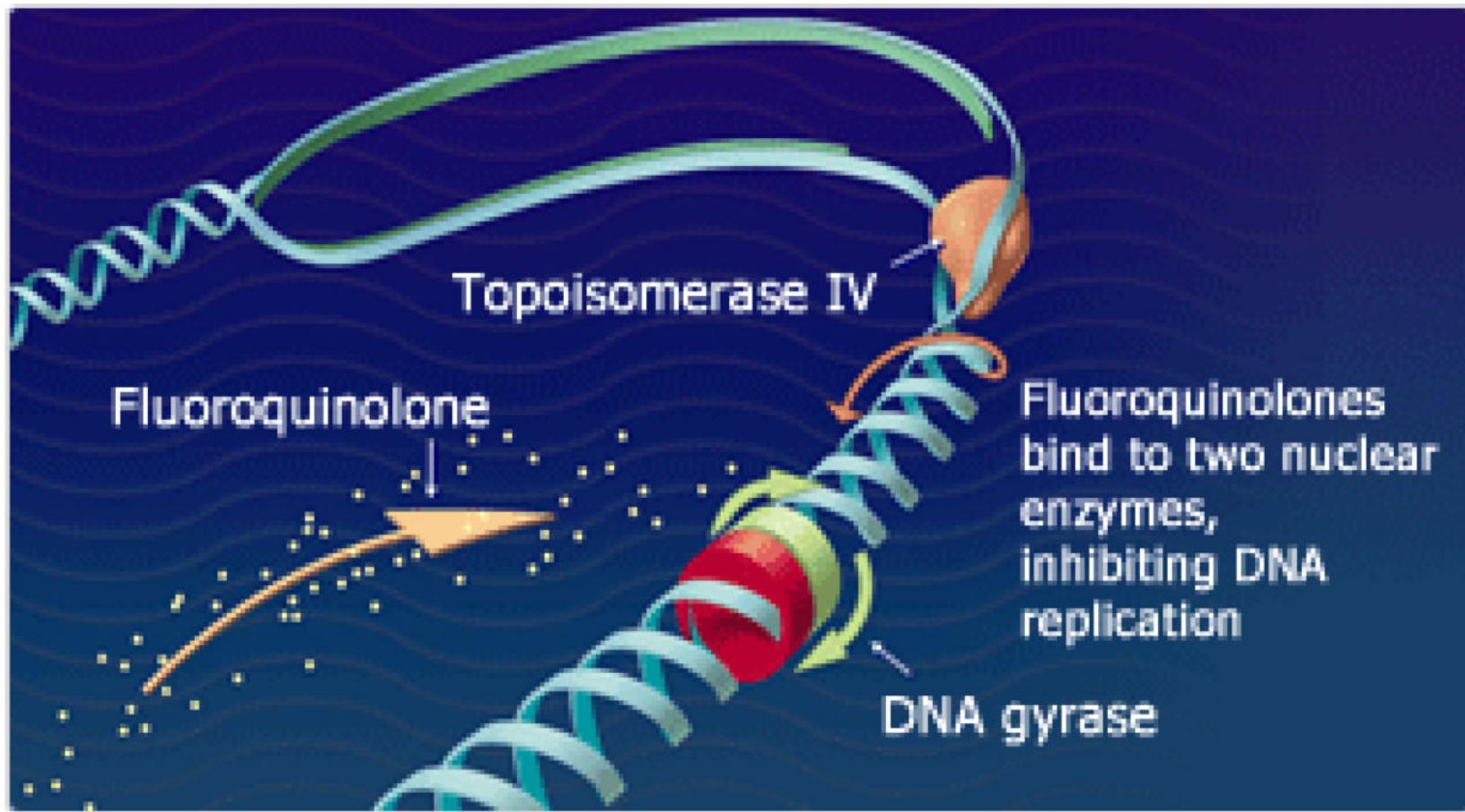


Acide nalidixique 77

Après avoir pénétré à l'intérieur des cellules bactériennes par des protéines de perméabilité spécifique, ces molécules hydrophiles inhibent les topoisomérases de type II (ADN gyrase) et IV (en se fixant au niveau de l'hélice α 4), empêchant leur action dans le déroulement harmonieux de l'ADN qui est nécessaire à sa réplication.

Le complexe ternaire ainsi formé, molécule d'antibiotique, enzyme et ADN, empêche la progression de la fourche de réplication.





7. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES

7.1. LES QUINOLONES

7.2. LES RIFAMYCINES

7.3. LES SULFAMIDES

7.4. TRIMÉTHOPRIME

7.5. TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

Les ansamycines constituent une famille de composés chimiques dont les représentants peuvent être classés en deux groupes:

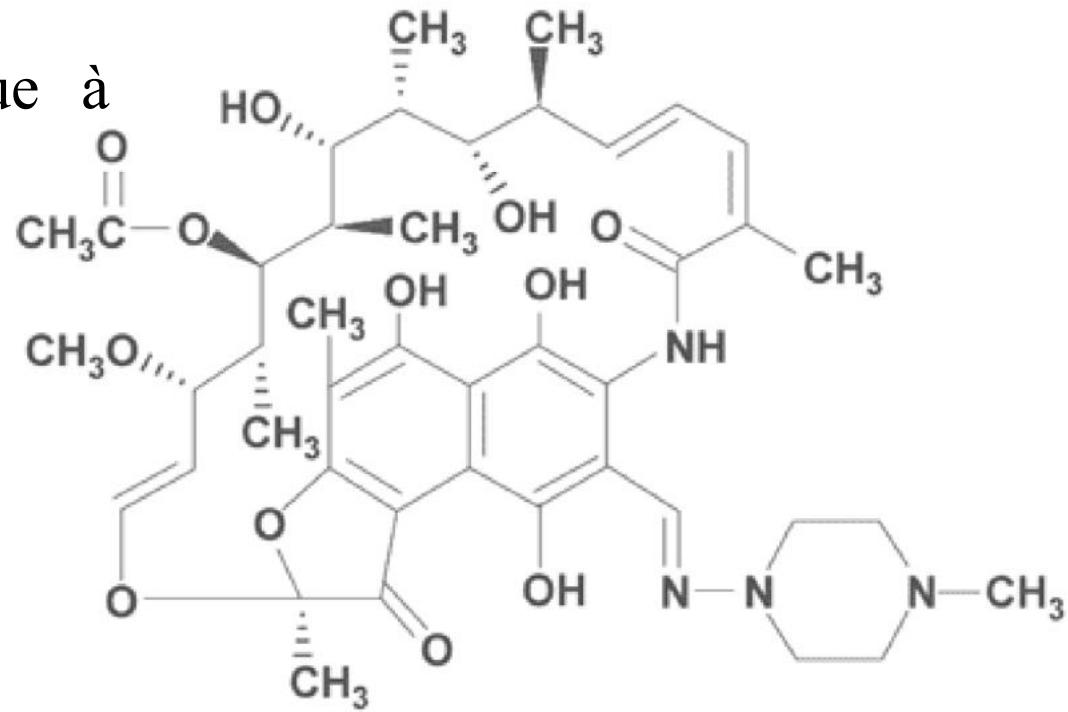
- Les ansamycines de type naphtalène : regroupent des composés montrant une activité antibactérienne ou antivirale;
- Les ansamycines de type benzénique: comportent les molécules à activité antitumorale

Les rifamycines sont des composés appartenant aux ansamycines de type naphtalène et ont été isolées à partir de la bactéries *Nocardia mediterranei* en 1957



La rifampicine est un composé semi-synthétique et qui montre une activité plus élevée et une toxicité plus faible que la rifamycine

- Antibiotique macrocyclique à large spectre
- Résistance vite acquise



Rifampicine

Spectre large : mycobactéries (*M. tuberculosis, M. leprae*), cocci Gram + et -, Bactéries à Gram +, divers bacilles à Gram négatif (dont *Brucella*).

Actives sur les germes à développement intracellulaire.

- Rifamycine SV : *Rifocine* 1966
- Rifampicine: *Rifadine* 1969

Des risques non négligeables de toxicité hépatique sont toutefois associés à son usage. De nouveau dérivés (rifabutine) trouvent des indications particulières (patients immunodéprimés). Citons encore la rifapentine et la rifamycine

L'activité antibactérienne des rifamycines repose sur l'inhibition de la transcription de l'ADN en ARN en raison de la forte affinité des rifamycines pour **l'ARN polymérase** des procaryotes.

Les données sur des structures cristallisées de rifamycines liées à l'ARN polymérase indiquent que ces antibiotiques bloquent la transcription en occupant la place nécessaire à l'amorçage de la polymérisation de l'ARN par la polymérase ; si la rifamycine se lie à l'enzyme après que la polymérisation a commencé, celle-ci se poursuit normalement et aucune inhibition n'est observée.

7. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES

7.1. LES QUINOLONES

7.2. LES RIFAMYCINES

7.3. LES SULFAMIDES

7.4. TRIMÉTHOPRIME

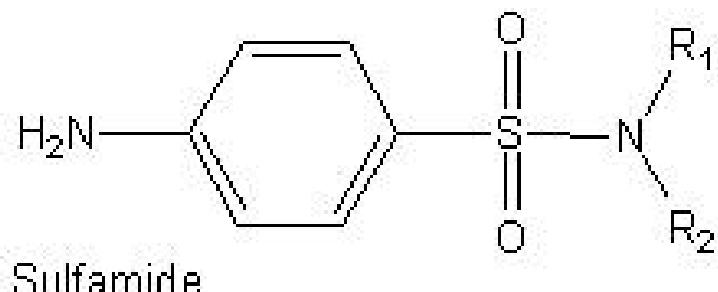
7.5. TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

Les sulfamides, ou sulfonamides sont des dérivés du para-amino-benzène sulfonamide

Bactériostatiques

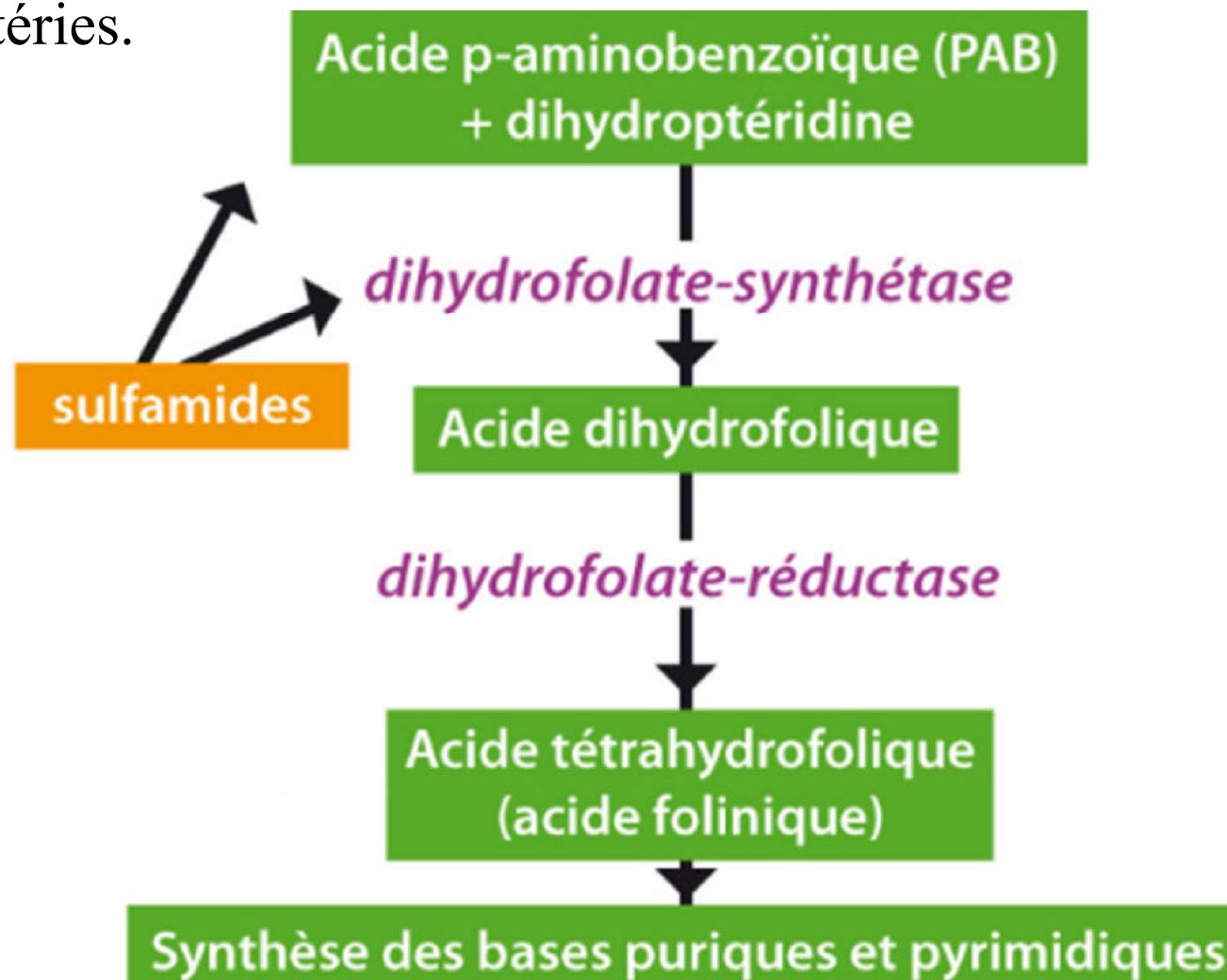
Totalement de synthèse

En inhibant ou perturbant l'activité de la dihydroptéroate synthase, ils empêchent la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries.



Sulfanilamide : $R_1 = R_2 = H$

En inhibant ou perturbant l'activité de la dihydroptéroate synthase, ils empêchent la synthèse d'acide folique nécessaire à la croissance de certaines bactéries.



Les micro-organismes sensibles à l'action des sulfamides utilisent le PABA pour synthétiser leur propre acide folique et un apport de PABA dans le milieu de culture peut s'opposer aux effets des sulfamides.

Les micro-organismes qui peuvent utiliser l'acide folique du milieu extérieur ne sont pas sensibles aux sulfamides.

Les microorganismes généralement sensibles aux sulfamides sont les streptocoques, *Hemophilus influenzae*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Chlamydia trachomatis*, certaines souches de *Plasmodium*.

7. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES

7.1. LES QUINOLONES

7.2. LES RIFAMYCINES

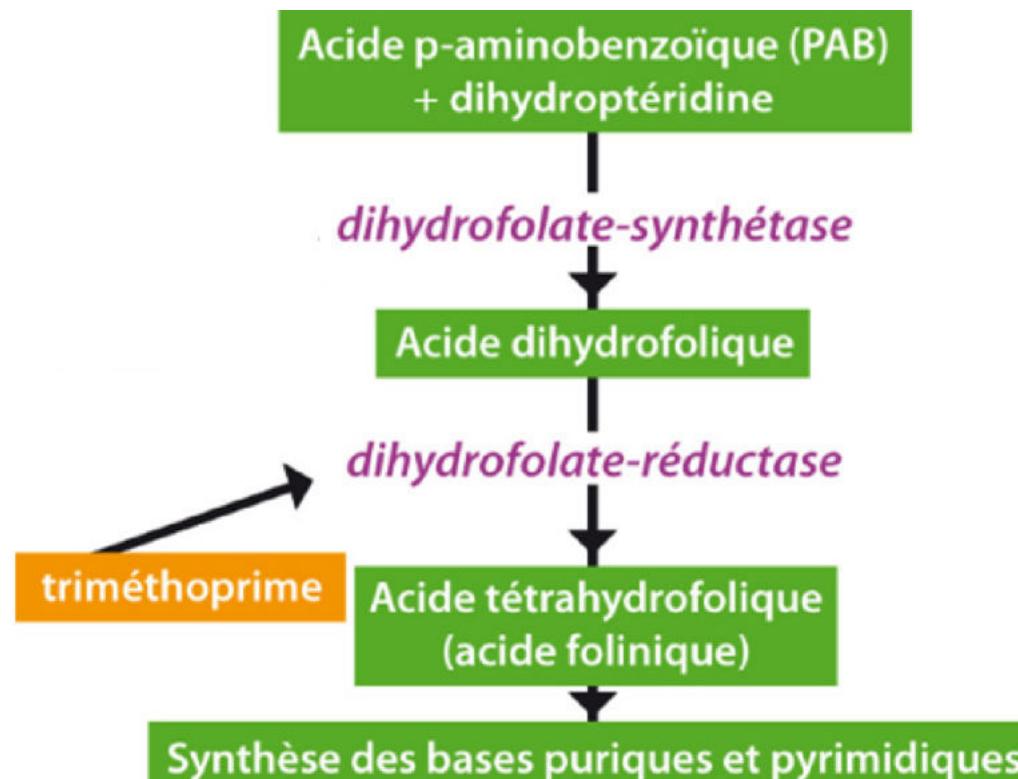
7.3. LES SULFAMIDES

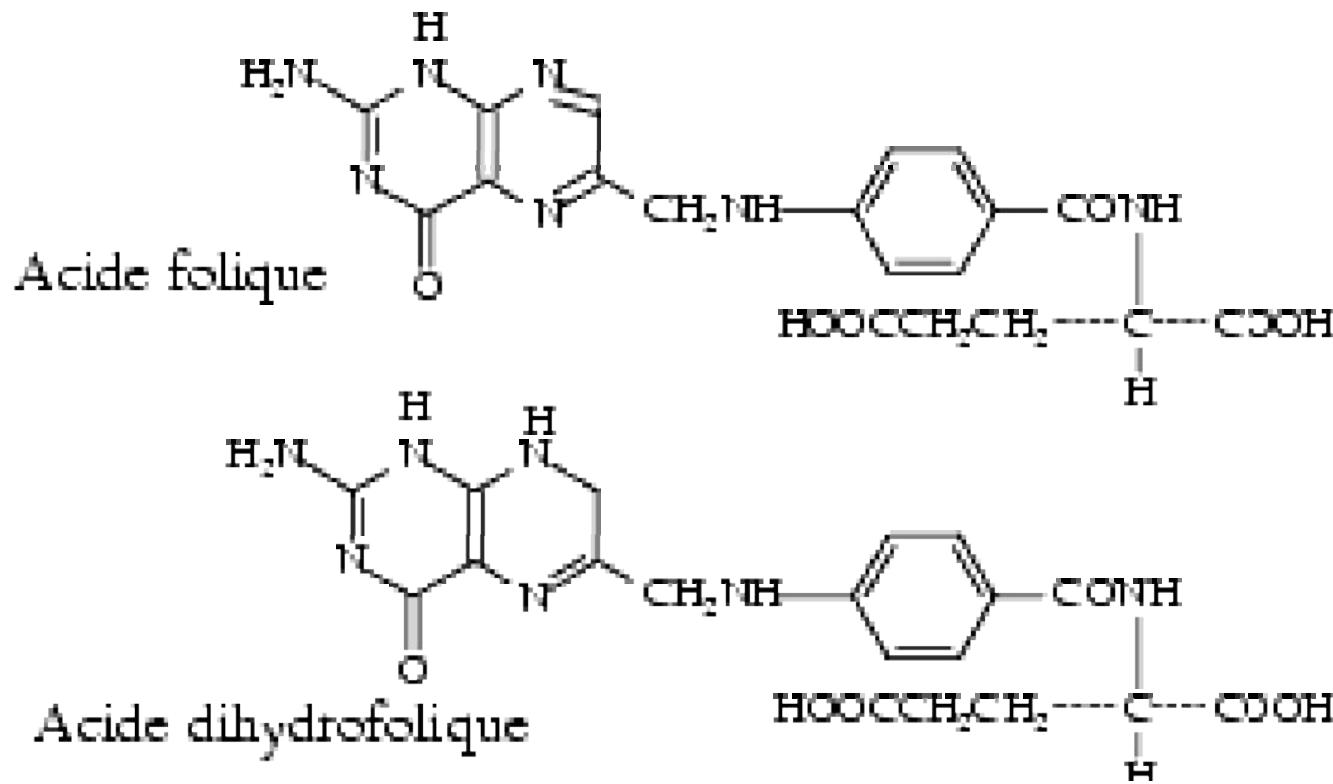
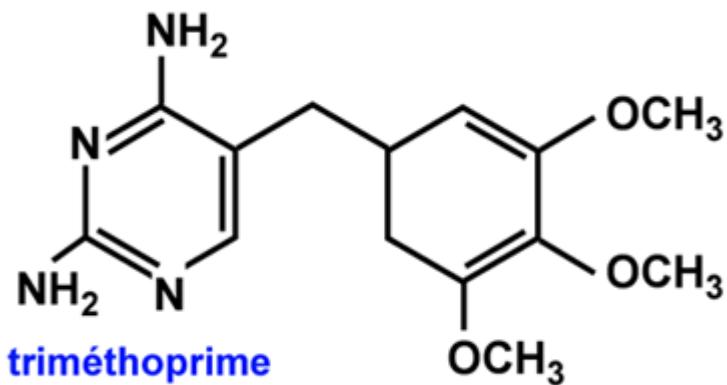
7.4. TRIMÉTHOPRIME

7.5. TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

Le triméthoprime : 2,4-diaminopyridine

Structure voisine de celle de l'acide dihydrofolique (dihydrofolate), ce sont des inhibiteurs compétitifs de la dihydrofolate réductase (DHFR) des microorganismes (dont le rôle est de régénérer l'acide folique sous forme réduite, seule forme apte à céder un groupe méthyl, est nécessaire à la fois aux bactéries).





7. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA SYNTHESE DES ACIDES NUCLEIQUES

7.1. LES QUINOLONES

7.2. LES RIFAMYCINES

7.3. LES SULFAMIDES

7.4. TRIMÉTOPRIME

7.5. TRIMÉTHOPRIME-SULFAMÉTHOXAZOLE

Le cotrimoxazole est une combinaison (synergique) de triméthoprime et de sulfaméthoxazole (sulfamide), deux drogues qui bloquent des réactions différentes dans la même voie métabolique.

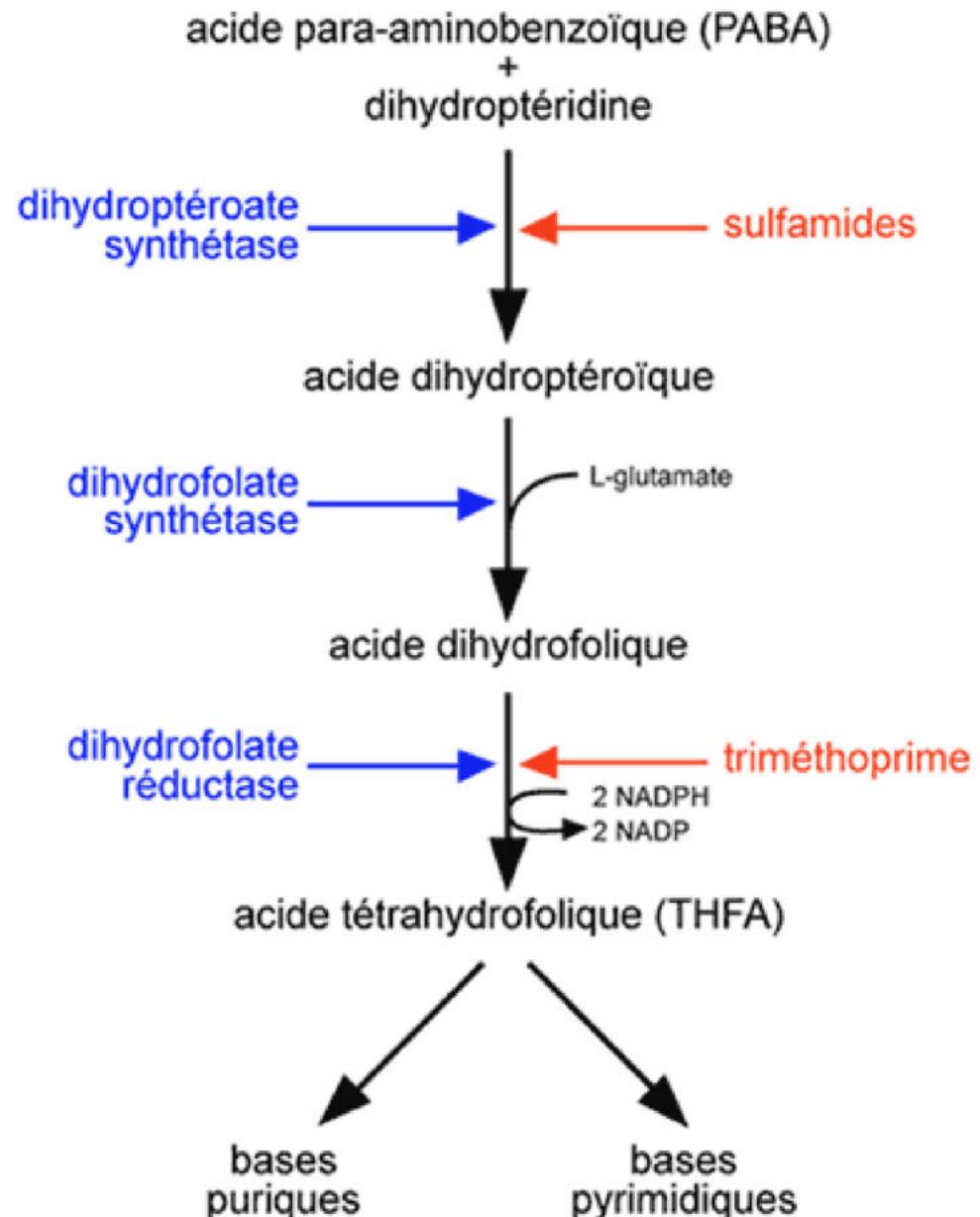
Triméthoprimes, sulfamides et leurs associations ont une activité thérapeutique bien établie en pathologie respiratoire, digestive, urinaire, notamment en traitements courts et en prophylaxie.

Par ce double effet, l'association utilisée, constitue un antibiotique efficace contre de nombreux germes : Streptocoques, Staphylocoques, *Proteus*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Brucella abortus*, *Pasteurella haemolytica*, *Nocardia* etc...

I. Les antibiotiques

Le triméthoprime est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase qui peut potentialiser l'activité des sulfamides par inhibition séquentielle de la synthèse de l'acide folique (dihydroptéroate synthétase).

7.5. Triméthoprime-Sulfaméthoxazole



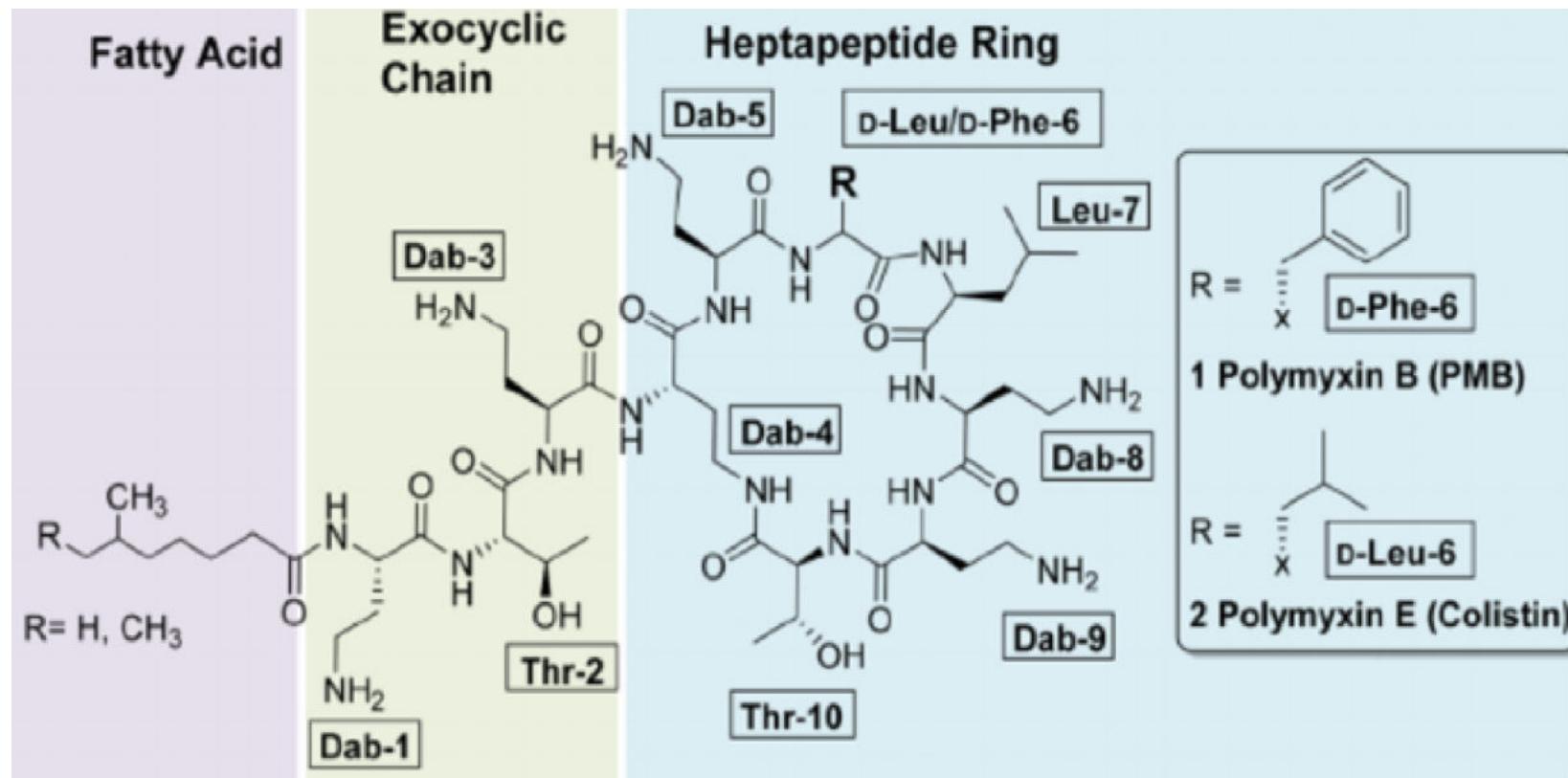
8. ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LA MEMBRANE

8.1. LES POLYMYXINES



- Découvertes en 1947.
- 5 molécules de polymyxine : polymyxine A à E
- Seules 2 sont disponibles pour un usage thérapeutique: polymyxine B et la polymyxine E (colistine).
- Elle n'agit que sur les bacilles à Gram négatif
- Inactive sur les *Proteus*, *Providencia* et *Serratia*.
- L'antibiotique le plus utilisé est la colistine.
- La colistine est un polypeptide de la famille des polymyxines du groupe E, produit par *Bacillus polymyxa* subsp *colistinus*.
- Il s'agit d'un mélange complexe d'au moins 30 composés, dont les deux majeurs sont la colistine A (polymyxine E1) et la colistine B (polymyxine E2).

Les polymyxines sont constituées d'un polypeptide cyclique et d'un acide gras.



Structures de Polymyxine B 1 et Polymyxine E (Colistine)

Les polymyxines agissent sur la membrane cellulaire des BGN par l'intermédiaire de trois mécanismes connus.

- Les polymyxines sont des molécules cationiques, qui perturbent électrostatiquement les membranes de surface bactérienne par le déplacement des ions Ca^{2+} et Mg^{2+} qui stabilisent les molécules de lipo-polysaccharide (LPS);
- Les polymyxines sont des agents tensio-actifs amphipathiques contenant à la fois des groupements lipophiles et lipophobes. Ils pénètrent dans les membranes cellulaires et interagissent avec des phospholipides, conduisant à des changements de perméabilité qui perturbent rapidement les membranes et résultent la mort cellulaire;
- Les polymyxines peuvent également se lier au lipide A de l'endotoxine ou molécule LPS (bloquent plusieurs effets biologiques des endotoxines).

A

