

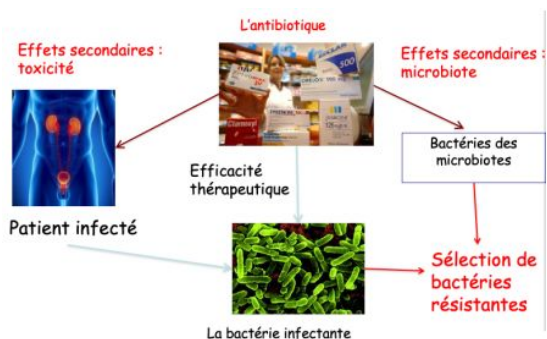
Mode d'Action des Principaux Antibiotiques

➤ Introduction

⚖ Quels sont les effets et les impacts des antibiotiques ?

Quand on veut traiter une infection de façon générale, on la traite avec des **antibiotiques**. Cependant, il faut déjà savoir qu'ils correspondent uniquement à des **antibactériens** et non **PAS des antiviraux**. Plus précisément, on souhaite uniquement **détruire la bactérie** responsable de l'infection. Or c'est là le problème, car les antibiotiques possèdent (comme tout médicament) des **effets secondaires** : ils peuvent notamment induire une certaine **toxicité**, et ont surtout un **impact** important sur le **microbiote**, souvent négligé. Cette modification du microbiote a une **conséquence** sur certaines bactéries qui sont sélectionnées et qui acquièrent alors des **gènes de résistance**.

Exemple : l'**Augmentin** qui correspond à l'association de l'**acide clavulanique** avec l'**amoxicilline** et qui n'est à prescrire que lorsqu'il y a une indication. En effet, ce médicament peut **détruire** en partie le microbiote intestinal en **tuant les bactéries anaérobies**, ce qui peut occasionner des **douleurs abdominales et de la diarrhée**. Cela correspond à l'**effet secondaire** du médicament.



Néanmoins, cela ne **dispense pas le patient du traitement**, en particulier s'il souffre d'une **infection grave**. En fin de compte, ce qu'il ne faut surtout pas faire c'est **traiter un patient qui n'a pas d'infection**, ou alors qui souffre d'une **infection virale**, parce que dans ce cas le patient pourra **développer tous les effets secondaires**, sans obtenir d'effets thérapeutiques.

Il existe **deux types** de mécanismes de fabrication de bactéries **pathogènes résistantes** aux antibiotiques :

- * le mécanisme **direct**, qui correspond à une sélection de bactéries résistantes au sein du foyer infectieux et qui ne concerne qu'**une seule espèce bactérienne** en général
- * et le mécanisme **indirect**, qui est une sélection de bactéries résistantes au sein des bactéries des microbiotes, avec **transfert** des gènes de résistance aux bactéries pathogènes.

Le **site infectieux** ne comprend en règle générale qu'**une seule espèce** de bactérie, en **faible nombre** (10^8 à 10^{10}) et ne subit qu'un seul mécanisme de résistance, par **mutations**. L'émergence de la résistance aux antibiotiques au niveau de ce site n'apparaît que chez les **patients réellement infectés** par la bactérie.

La **flore commensale** contient au contraire **plusieurs centaines d'espèces**, et ce en grand nombre (10^{14}). La résistance dans le microbiote résulte de **multiples mécanismes** et concerne tous les sujets traités.

⚖ Quelle est la consommation humaine en antibiotiques ?

Jusque dans les **années 2000**, la consommation d'antibiotiques était **très élevée** (plus de 36 **DDJ** (= posologie standard pour un adulte de 70kg) pour **1000 habitants** et par jour). Elle a cependant **chuté à partir de là** et jusqu'à **2004**, puis elle **stagne pendant plusieurs années**. Enfin, **à partir de 2010**, la consommation semble repartir légèrement à la hausse, avec une **augmentation de 5,9%**.

Ci-contre vous avez la courbe de la **consommation d'antibiotiques en France**, en fonction de l'année (des années 2000 à 2013).

La consommation d'antibiotiques se fait **surtout en ville** où plus de **90%** d'entre eux sont utilisés, contre **moins de 10% en milieu hospitalier** (ce qui donne un rapport hôpital/ville de **1 sur 9**). Parmi les prescriptions d'antibiotiques en ville, **70%** d'entre elles concernent des **affections des voies respiratoires** (bien que la plupart soient d'origine virale).

En outre, il faut savoir qu'il y a une **exposition aux antibiotiques élevée à l'hôpital**, puisque **4 patients sur 10** recevront un antibiotique au cours de leur hospitalisation.

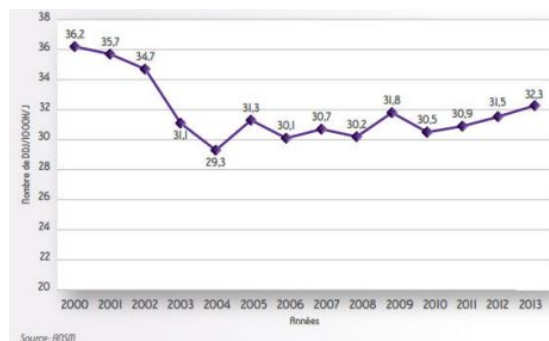
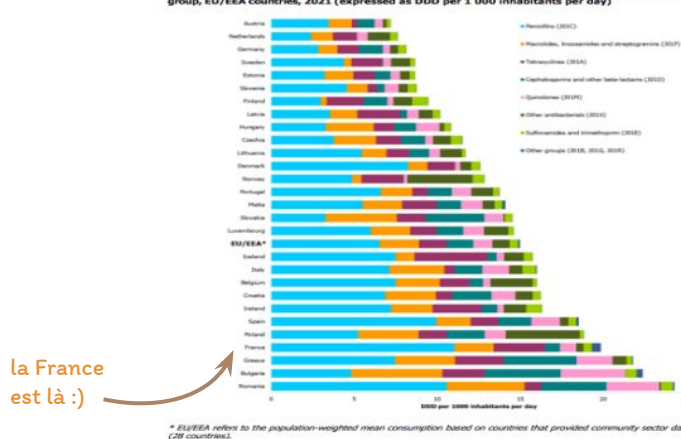


Figure 3. Community consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) at ATC level 3 sub-group, EU/EEA countries, 2021 (expressed as DDD per 1 000 inhabitants per day)



Cette consommation n'est **pas la même d'un pays à l'autre**, comme le montre le graphique ci-contre. On remarque en particulier qu'elle est **élevée en France** comparée à d'autres pays de l'Union Européenne, puisqu'elle est positionnée en **4ème place**. Pour autant, **on ne meurt pas plus en France que dans les pays d'Europe du Nord**.

± Qu'est-ce qu'un antibiotique et comment est-ce que ça a été découvert ?

++ DÉFINITION ++

Un **antibiotique** correspond à "tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par synthèse (ou semi-synthèse), à **coefficient chimio-thérapeutique élevé** dont l'activité thérapeutique se manifeste à très **faible dose** d'une manière spécifique par l'**inhibition de certains processus vitaux** à l'égard des virus*, des microorganismes* ou même de certains êtres pluricellulaires*"

d'après Turpin et Velu en 1957.

* On retiendra cependant que leurs effets se limitent aux bactéries de nos jours

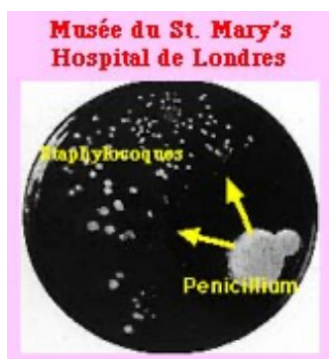
Vous avez ci-contre plusieurs familles d'antibiotiques. Leur origine est naturelle et ils proviennent de microorganismes tels que des **champignons**, des **levures** et mêmes d'**autres bactéries**! Ainsi, il y a par exemple les bactéries de genre *Streptomyces* qui sont capables de produire le **l'érythromycine**, de la **streptomycine**, de la **tétracycline**... donc là t'es en train de me dire que les bactéries elles produisent elles-mêmes les molécules qui les tuent???? wtf

L'explication de cette production vient du fait que ces bactéries vont souvent **coloniser une niche écologique** donnée et produire des antibiotiques pour pouvoir **éliminer les autres bactéries en compétition**. De plus, le fait de produire ces antibiotiques leur confère une **certaine résistance**.

Antibiotiques	Producteurs
Pénicilline	<i>Penicillium chrysogenum</i>
Cephalosporine	<i>Cephalosporium acremonium</i>
Polymyxin B	<i>Bacillus polymyxa</i>
Erythromycine	<i>Streptomyces erythreus</i>
Streptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>
Tétracycline	<i>Streptomyces rimosus</i>
Vancomycine	<i>Streptomyces orientalis</i>
Gentamicine	<i>Micromonospora purpurea</i>
Rifamycine	<i>Streptomyces mediterranei</i>

Actuellement, la grande majorité des antibiotiques sont **produits par semi-synthèse** (par exemple les dérivés des différentes classes de céphalosporines), mais certains ont été produits de façon **purement synthétique** comme les **fluoroquinolones** en 1962 ou le **linézolide** en 2000.

La **découverte** des antibiotiques a débuté par **Ernest Duchesne en 1897**, dans un contexte de **compétition** entre des bactéries et un **champignon nommé *Penicillium glaucum***, qui **empêchait ces bactéries de se reproduire**. Cependant, personne n'a donné crédit à son travail qui a alors été ignoré (**miskine**). C'est ensuite en **1928** que **Alexander Fleming** fait la découverte de la **pénicilline G**, en faisant le même type d'observation (pour l'anecdote il a trouvé au hasard psq il avait oublié de nettoyer sa paillasse quand il est parti en vacances mdr).

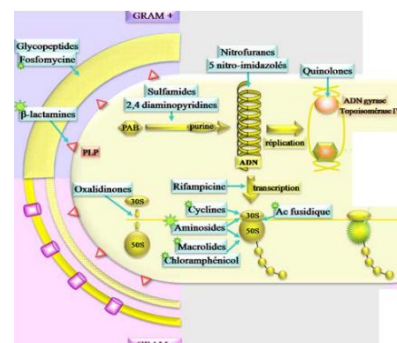


Voici comment il l'a trouvé : il a ensemencé des colonies de *Staphylococcus aureus* sur une gélose et a ensuite laissé **reposer la boîte pendant 3 jours**. Il la regarde après ce délai, et se rend compte qu'un **champignon** a poussé dans la même boîte, et qu'à la façon d'un **diamètre d'inhibition** autour d'un antibiotique, il n'y avait **pas de bactéries autour de ce champignon**. Il en a déduit que ce champignon, qui correspondait en fait à une espèce de **Penicillium**, devait produire une **molécule** qui **empêchait les bactéries de pousser à proximité**.

Ce n'est qu'une **dizaine d'années** plus tard que la molécule en question a été **isolée et purifiée par Florey et Chain**, ce qui leur a valu un **prix Nobel**. C'est ainsi que la **pénicilline G** a commencé à être **utilisée en clinique** pour combattre les infections bactériennes.

➤ Les différentes classes d'antibiotiques et leur mode d'action

Voici ci-contre un schéma d'une bactérie, avec en **haut** la paroi d'une **bactérie GRAM+** et en **bas** la paroi d'une **bactérie GRAM-**. Nous allons désormais étudier les **différentes classes d'antibiotiques**, et on ira se focaliser sur leurs propriétés, leurs modes d'action et leurs cibles.

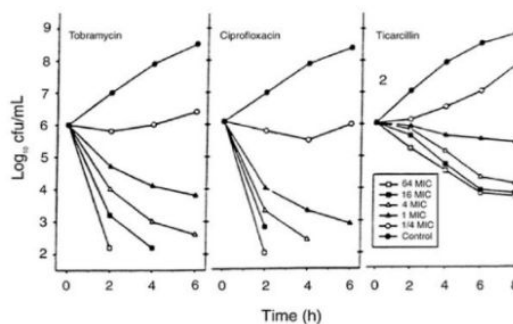


≡ Les β-lactamines

Ces antibiotiques vont agir en **traversant la membrane externe** des bactéries par les **porines** et en se fixant ensuite sur une **protéine liant la pénicilline** (PLP ou PBP, qui signifie penicillin-binding protein). Cette PLP correspond à une **enzyme** qui possède une activité **transpeptidase** et une activité **carboxypeptidase** qui sont nécessaires à l'**assemblage du peptidoglycane**, comme on a pu le constater dans le cours précédent. Ainsi, les β-lactamines vont donc **inhiber la synthèse du peptidoglycane** grâce à une **analogie de structure** avec le **substrat de la PLP** (qui correspond à la D-alanine). Il s'agit donc d'un effet par **inhibition compétitive** qui fragilisera la bactérie et provoquera sa mort.

Regardons les effets de la **concentration** en différents antibiotiques, ici la **tobramycine** (à gauche) qui est un **aminoglycoside**, la **ciprofloxacine** (milieu) qui est une **fluoroquinolone** et la **ticarcline** (à droite) qui correspond à une **carboxypénicilline** (donc une β-lactamine), sur une culture bactérienne.

les classes d'antibio sont revues plus loin dans le cours dw ;)



On observe dans le cas de la **ticarcilline** que lorsqu'on augmente la concentration en antibiotique **en une seule fois**, on arrive à une **saturation**, et qu'il faut **augmenter régulièrement** la dose pour obtenir des effets. Ainsi, on dit que les β -lactamines sont des **antibiotiques temps-dépendants**, alors que d'autres types d'antibiotiques comme les **aminoglycosides** sont plutôt **concentration-dépendants**.

++ RÉCAP ++

Antibio TEMPS-DÉPENDANT : est plus efficace lorsqu'on donne des **petites doses espacées** dans le temps (β -lactamines)

Antibio CONCENTRATION-DÉPENDANT : est plus efficace quand on donne une **grosse dose d'un coup** (aminoglycosides)

En termes de **posologie**, cela a une importance puisque des antibiotiques **temps-dépendants** devront être administrés de façon **régulière** alors que dans le cas des antibiotiques **concentration-dépendants**, il suffira de donner une **dose suffisamment importante** pour qu'il puisse rester assez longtemps dans l'organisme.

Pour **optimiser la posologie** des antibiotiques **temps-dépendants**, **et toujours rester au-dessus de la CMI**, on peut soit :

* **augmenter la dose unitaire**, ce qui n'est pas une si bonne idée car cela laisse malgré tout un **écart d'inefficacité thérapeutique important**, c'est-à-dire un laps de temps durant lequel la concentration est inférieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) et ne permet **pas d'avoir d'effets** (schéma du haut)

* **augmenter la fréquence d'administration**, ce qui rend l'antibiotique **beaucoup plus efficace** au cours du temps (schéma du bas) (ça vous rappelle la pharmacokinétique)

Concernant les **propriétés pharmacocinétiques des β -lactamines**, leur élimination est **urinaire** (ce qui peut donc nécessiter une adaptation du traitement à la fonction rénale), sauf dans le cas de la **ceftriaxone** dont l'élimination se fait par **voie biliaire**.

Globalement, la **diffusion tissulaire** des β -lactamines est :

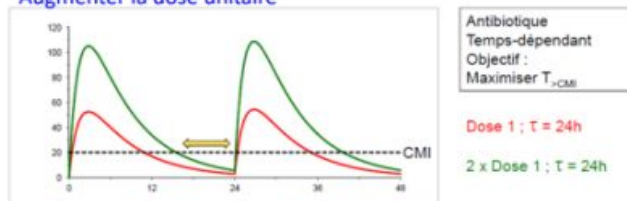
✓ **bonne** à travers la **peau**, les **tissus mous**, l'appareil **urogénital** (à l'exception de la prostate), le **tube digestif** et les voies **aériennes**

✗ **moyenne voire mauvaise** à travers la **prostate**, les **os**, le **LCR** et le **SNC** (dont l'œil).

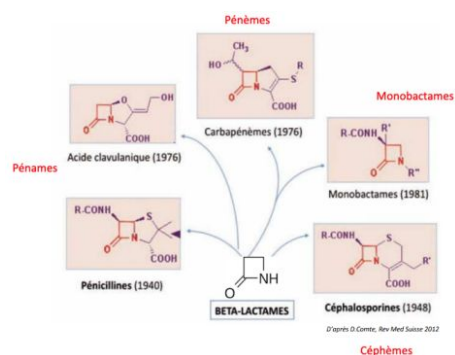
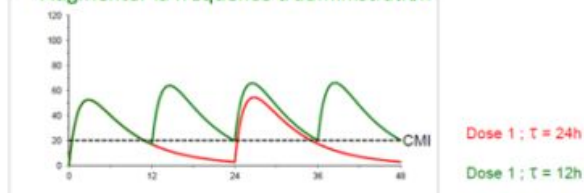
Dans ce dernier cas, il faut **augmenter les doses**, voire mettre des **anti-inflammatoires** qui permettront aux β -lactamines de pouvoir agir.

Optimisation de la posologie des ATB temps-dépendants

Augmenter la dose unitaire



Augmenter la fréquence d'administration



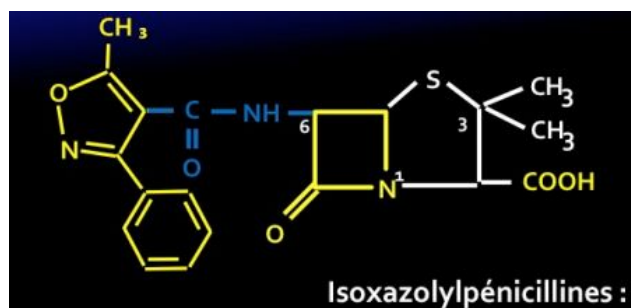
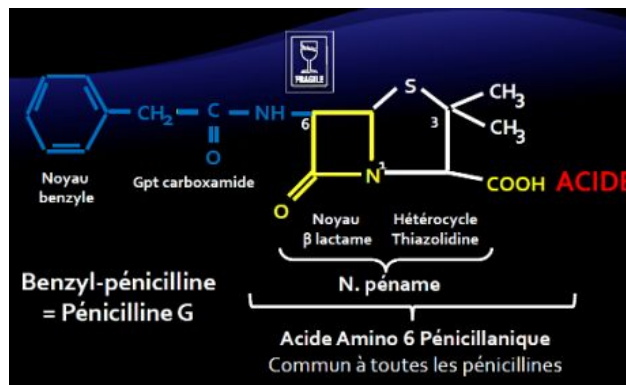
La **structure moléculaire** de toutes les β -lactamines est formée de base par le **noyau β -lactame**, qui sera ensuite associé à un **radical différent** d'une β -lactamine à une autre. En fonction du type de radical, on distingue **plusieurs classes de β -lactamines**.

1. Pénames

Les pénames comprennent notamment les **pénicillines**, les **oxopénames** (dont l'acide clavulanique) et les **méthoxypénames** (dont la témocilline).

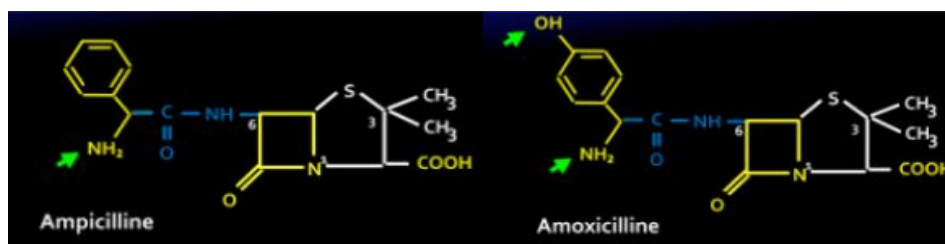
Commençons par la **pénicilline G**, qui est produite par *Penicillium notatum*. Le noyau β -lactame est ici lié à un hétérocycle thiazolidine, ce qui forme le noyau péname (ou acide amino-6-pénicillanique) **commun** à toutes les pénicillines. En associant ce noyau péname à un noyau benzyle et à un groupement carboxamide, on forme la pénicilline G (désormais c'est de la chimie).

Elle est **encore utilisée** pour traiter essentiellement la **syphtilis**, son spectre d'action incluant les streptocoques et les tréponèmes, et est administrée **uniquement par voie intraveineuse ou intramusculaire** (avec une forme retard), **4 à 6 fois par jour**. Mais il existe **tellement de pénicillines** dans la nature que certaines bactéries comme *Staphylococcus aureus* ont acquis des **gènes de résistance** à la pénicilline G, ce qui explique qu'on a dû trouver et fabriquer d'autres molécules pour la substituer.



C'est ainsi qu'on a découvert la **pénicilline M**, faite à partir d'une **semi-synthèse**. On la connaît aussi sous les noms d'**oxacilline** et de **cloxacilline**, ou **méticilline** (respectivement de noms commerciaux Bristopen et Orbenine). Elle présente une **structure de type isoxazolympenicilline**, et est active sur les staphylocoques résistants à la pénicilline.

Son spectre couvre plus précisément tous les staphylocoques sensibles à la méticilline, ainsi que le *Streptococcus pyogenes*. Elle peut être administrée par **voie intramusculaire ou intraveineuse**, mais **JAMAIS par voie orale** parce que la biodisponibilité orale est trop faible (ce qui fait que l'antibiotique ne sera pas efficace). Elle est généralement injectée **4 fois par jour**, à une dose de **100 à 150 mg/kg/j**, et est indiquée dans les infections, les bactériémies et les endocardites à staphylocoques méticilline-sensibles.

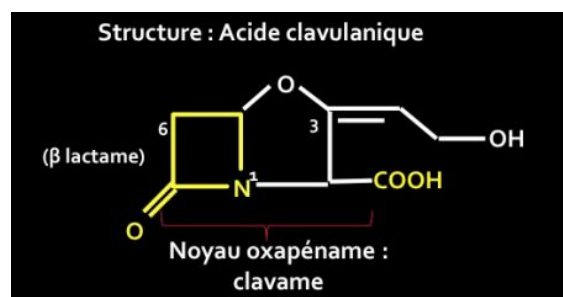


Une autre molécule importante à connaître correspond à la **pénicilline A**, aussi nommée ampicilline (Totapen) et amoxicilline (Clamoxyl).

La structure comprend là encore un noyau péname, seul le radical change. Comparé à ceux des autres pénicillines, **le spectre de la pénicilline A est élargi** et comprend tous les bacilles à GRAM-, **SAUF** les entérobactéries de groupe 3. Il comprend donc des bactéries telles que les **streptocoques**, *E. faecalis*, les *Listeria*, les *Leptospira*, les **actinomycètes**... Elle peut être injectée ou administrée par voie orale, et est indiquée pour traiter : les **pneumonies à pneumocoques**, les **exacerbations de BPCO** (bronchopneumopathie chronique obstructive que vous voyez en kiné (et en P2 ;D)), les **infections ORL**, les **érysipèles à Streptococcus pyogenes**, la **listériose**, les **endocardites à streptocoque ou à entérocoque**, la **leptospirose**, etc...

Enfin, il faut faire attention aux **cristalluries** et problèmes rénaux qui peuvent survenir en cas de **forte posologie** (quand la dose unitaire dépasse les **2 grammes**).

Comme mentionné tout à l'heure, la **pénicilline A** (amoxicilline) peut être associée à l'**acide clavulanique**, cette association ayant pour nom commercial **Augmentin**. L'acide clavulanique est aussi une **β -lactamine qui se fixe de façon covalente sur les β -lactamases** (IBL) produites par les bactéries, surtout les **pénicillinases**, afin de les inhiber et de **sensibiliser** la bactérie à la pénicilline.



++ ATTENTION ++

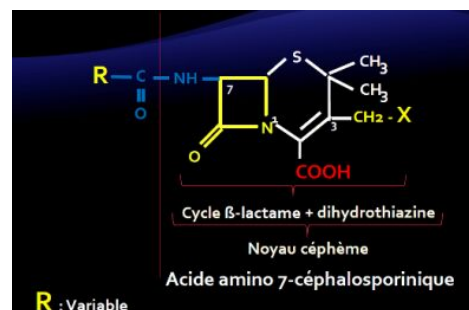
Streptococcus pyogenes n'a **jamais** produit de pénicillinases. Il est par conséquent **inutile de traiter** un patient souffrant d'une **infection** à *Streptococcus pyogenes* par **Augmentin**, et cela peut même être **dangereux** étant donné que cela entraînera des **effets secondaires supplémentaires, sans effet thérapeutique** en plus.

Parmi les autres types de pénicilline, il y a :

- * les **carboxypénicillines** comme la **ticarilline** (Ticarpen), laquelle peut être **associée à l'acide clavulanique** (l'association ayant pour nom commercial Claventin)
- * les **uréidopénicillines** comme la pipéracilline (Pipéracilline), laquelle peut être **associée à un autre inhibiteur de β -lactamases** qui s'appelle le **tazobactam**, l'association ayant pour nom la **Tazocilline** qui a un **très large spectre** et qui est administrée par **voie intraveineuse contre les infections graves**.

2. Céphèmes

Le premier type de céphème correspond aux **céphalosporines**. Structuellement, le cycle β -lactame est cette fois-ci lié à un **cycle dihydrothiazine** pour former le noyau céphème (ou acide amino-7- céphalosporinique), lequel sera **conjugué à un radical R variable** d'une céphalosporine à l'autre. Ainsi, on **élargit encore le plus le spectre antibiotique** avec les céphèmes.



Il existe plusieurs types de céphalosporines (agissent surtout sur les GRAM-) :

- * les **céphalosporines de première génération (C1G)**, notamment la **céfalotine** (Kéflin), la **céfazoline** (inventé comme alternative à la pénicilline M) et la **cefalexine**
- * les **céphalosporines de deuxième génération (C2G)**, dont la **céfamandole** (Kéfandol), le **céfuroxime** et les **céphamycines** apparentées comme la **céfoxitine** (seule sensible sur les EBLSE) (Méfoxin)
- * les **céphalosporines de troisième génération (C3G)**, comme le **céfotaxime** (Claforan), la **ceftriaxone** (élimination biliaire) (Rocéphine), la **ceftazidime** (infections à *Pseudomonas aeruginosa*) (Fortum), et le **céfixime** (Oroken)
- * les **céphalosporines à large spectre de quatrième génération (C4G)**, dont le **céfépime** (Axévim) et le **cefpirome** (Céfrom)
- * les **céphalosporines de cinquième génération (C5G)** telles que la **ceftaroline** (Zinforo) et le **ceftobiprole** (Mabelio) **anti-GRAM+**
- * et les **céphalosporines associés avec des inhibiteurs de β -lactamases**, comme le **ceftolozane** avec le **tazobactam** (Zerbaxa) ou la **ceftazidime** avec l'**avibactam** (Avycaz), utilisés en traitement de dernier recours, et jamais en traitement probabiliste.

La **céfazoline**, qui est donc un **C1G**, comprend dans son spectre les **staphylocoques méticilline-sensibles** ainsi que les **streptocoques**, les **bacilles à GRAM- non producteurs de β -lactamases** (*B. catarrhalis*, *H. influenzae*, *E. coli* et *K. pneumoniae*).

Elle est administrée par **voie intraveineuse**, trois fois par jour et à une posologie de **2 à 6 g/j**. Elle est principalement indiquée dans les infections à **staphylocoque méticilline-sensible**, les **bactériémies**, certaines **endocardites**, et aussi dans le but d'une **antibioprophylaxie chirurgicale**.

Les **C3G**, quant à elles, sont utilisées contre les bactéries à **GRAM- aérobies** et les **entérobactéries** (sauf celles du groupe 3). En ce qui concerne *Pseudomonas aeruginosa*, qui est un germe **très résistant** et qui pose des problèmes en réanimation, seul le **ceftazidime** est utilisé. On utilise aussi les C3G pour traiter les **streptocoques** et plus ou moins les **staphylocoques méticilline-sensibles**, bien que l'activité soit faible, mais pas les entérocoques (différents des entérobactéries). Les C3G sous **forme orale** ont **peu d'indications**, hormis les **pyélonéphrites aiguës documentées** et en absence d'alternative pour un relais oral, à cause de leur **mauvaise biodisponibilité**.

Sinon, les C3G sont indiquées pour le traitement :

- * des infections à bactéries **GRAM- aérobies** ou à **entérobactéries**
- * des infections sévères à **pneumocoques sensibles à la pénicilline**
- * des méningites à **pneumocoques**, **méningocoques** ou à **bactéries GRAM-**
- * des **pneumopathies graves en traitement probabiliste**
- * et des neutropénies fébriles de courte durée

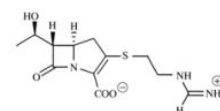
Elles sont également indiquées dans le but d'une **antibioprophylaxie chirurgicale**.

Les **C4G** comme la **céfépime** sont administrés par **voie intraveineuse**, et ont quasiment le **même spectre** que les **C3G**, à ceci près qu'ils couvrent en plus les ***Pseudomonas*** et les **entérobactéries du groupe 3** (les entérobactéries sécrétrices de céphalosporinases). On injecte **2 à 6 g/j**, **2 ou 3 fois**.

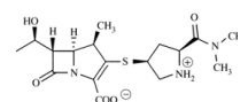
Parmi les autres β -lactamines, on peut également trouver les **monobactams** comme **l'aztréonam**, et les **pénèmes** tels que les **carbapénèmes**.

3. Carbapénèmes

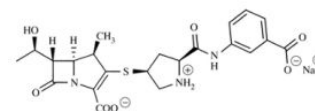
Parmi eux, on retrouve l'**imipénème**, le **méropénème** et l'**ertapénème**, dont les formules topologiques sont représentées ci-contre. Les carbapénèmes sont essentiellement **donnés à l'hôpital**, dans des **indications contrôlées** (par les pharmaciens, les microbiologistes, les infectiologues, etc.) afin de **limiter la sélection de bactéries résistantes**. Ils ont tous un **large spectre d'activité**, bien que *Pseudomonas aeruginosa* ne soit **pas sensible à l'ertapénème** (par contre elle est sensible aux deux autres).



Imipénème,



Meropénème,



Ertapénème

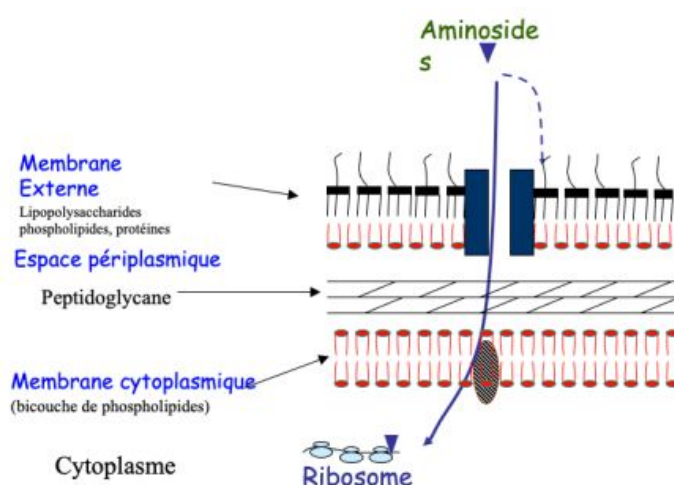
⚖ Les glycopeptides et les fosfomycines

Les **glycopeptides** empêchent la synthèse du peptidoglycane des bactéries par **fixation sur le résidu D-ala D-ala**, ce qui **gêne l'action des PLP** par **encombrement stérique**. Des exemples de glycopeptides correspondent à la **vancomycine** (Vancocine) et à la **teicoplanine** (Targocid).

Quant aux **fosfomycines**, elles agissent en inhibant la synthèse du précurseur des peptidoglycanes par **inhibition compétitive de la pyruvyl-transférase**, donc par **analogie de substrat**. Le franchissement de la membrane plasmique se fait par un **système de transport spécifique** (grâce au Glp T ou au Uhp T). On peut citer le **Fosfocine**, l'**Uridoz** et le **Monuril**. Ce sont des médicaments plutôt **toxiques** que l'on donne dans des conditions particulières : **uniquement en monodoses, dans les infections urinaires basses**, dont la cystite chez la femme, traitée par Monuril (petit mémo: monuril = mono (unidose) + uril (urine), tout est dans le nom).

⚡ Les aminoglycosides (ou aminosides)

Ils agissent sur la synthèse protéique en se fixant sur les **sous-unités 30S et/ou 50S du ribosome**, après avoir **traversé la membrane externe** via une **porine** et la **membrane cytoplasmique** grâce à une **pompe**, **chez les bactéries GRAM-**. Les bactéries **GRAM+** (en particulier les entérobactéries dites "de bas niveau") étant **dépourvues de pompes**, les aminoglycosides **ne peuvent alors pas rentrer** (et par conséquent agir) dans les bactéries **GRAM+**, ce qui fait que ces dernières (comme les entérocoques) sont **naturellement résistantes** à cette classe d'antibiotiques. Pour pouvoir agir, il faudra qu'ils soient couplés avec des antibiotiques détruisant la membrane (amoxicilline par exemple).



Pour revenir sur l'action des aminoglycosides : ils **inhibent toutes les étapes** de la **synthèse protéique** (initiation, élongation et terminaison), et possèdent une activité **bactéricide rapide** et **concentration-dépendante**, comme mentionné précédemment. Parmi les aminosides, on peut citer la **streptomycine**, la **kanamycine**, la **tobramycine** (Nebcine et Tobrex), la **gentamicine** (Gentalline), l'**amikacine** (Amiklin) et la **nétilmicine** (Nétromycine).

fun fact osef : y dans le nom = fabriqué par un champignon, i = synthèse industrielle

⚡ Les cyclines

Elles se fixent sur la **sous-unité 30S** du **ribosome** et **inhibent la phase d'élongation** de la synthèse protéique. Ce sont des antibiotiques à **activité bactériostatique**, c'est-à-dire qui **empêchent les bactéries de pousser**, **sans directement les tuer** (alors que les bactéricides tuent directement les bactéries). Les quelques cyclines à connaître sont la **tétracycline** (Hexacycline), la **doxycycline** (Vibramycine), la **minocycline** (Minocine) et la **Tigécycline** (Tigacyl), en particulier la **doxycycline** et la **minocycline** qui peuvent être utilisées lors d'infections avec **bactéries intracellulaires**.

⚡ Les macrolides, lincosamides et synergistines

Elles se fixent plutôt sur la **sous-unité 50S** du **ribosome** mais **bloquent aussi la phase d'élongation**. Les **macrolides**, tout comme les **lincosamides**, ont une activité **bactériostatique** tandis que les **synergistines** sont **bactéricides** : **seulement la pristinamycine** qui est -cide, les autres sont -statiques.

Parmi les macrolides, on trouve :

* ceux à **14 atomes** : l'**érythromycine** (Erythrocline), la **roxithromycine** (Rulid) et la **clarythromycine** (Zéclar et Naxy)

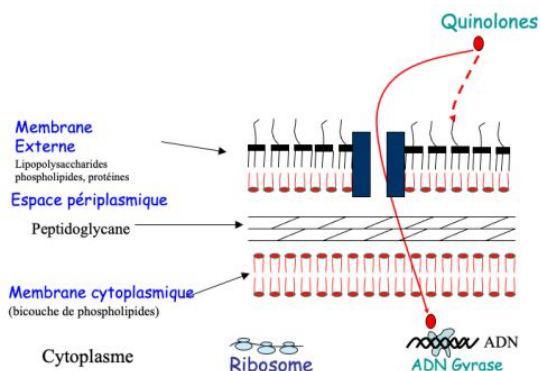
* ceux à **15 atomes** : l'**azithromycine** (Zithromax)

* ceux à **16 atomes** : la **josamycine** (Josacine) et la **spiramycine** (Rovamycine).

Les lincosamides à retenir sont la **lincomycine** (Lincocine) et surtout la **clindamycine** (Dalacine) qui est utilisée en tant qu'**anti-toxinique** puisqu'elle **bloque la production de toxines**, et qui est indiquée contre le *Streptococcus pyogenes* et le *Staphylococcus aureus*.

Parmi les synergistines, il faut retenir la **pristinamycine** (Pyostacine) qui a une bonne action sur les **infections cutanées à staphylocoques**. Il existe aussi la **dalfopristine** associée à la **quinupristine** (Synercid), et des **kétolides** comme la télithromycine (Ketec).

⌘ Les quinolones



Les **quinolones** sont des antibiotiques **majeurs** et **complètement synthétiques** qui inhibent des étapes de la réplication et de la transcription de l'ADN en agissant sur l'**ADN gyrase** et sur la **topoisomérase IV**. Ce sont des enzymes qui **coupent l'ADN lors de la réplication** et qui assurent le **déroulement** de l'ADN, ou parfois son **surenroulement**. Ainsi, en se fixant sur la gyrase et en formant un **complexe avec l'ADN**, les quinolones induisent la **fragmentation de l'ADN**, ce qui provoque la **mort de la bactérie**. Il s'agit donc d'antibiotiques à activité **bactéricide**. Comme la plupart des antibiotiques, ils franchissent la membrane externe par les porines.

Ces molécules ont une **bonne diffusion à travers tous les types de tissu**, mais présentent un risque : celui de sélectionner des **bactéries résistantes avec une mutation du gène codant pour la gyrase**, le risque étant plus grand si l'inoculum bactérien est important.

Il existe **deux types** de quinolones :

* les **quinolones de première génération** tels que l'**acide nalidixique** (**Négram**) qui a été souvent utilisé dans les **infections urinaires**, et l'**acide pipémidique** (**Pipram**)

* et les **quinolones de seconde génération** (ou **fluoroquinolones**), dont :

- la **péfloxacin** (**Péflacine**)
- la **norfloxacin** (**Noroxine**) habituellement utilisée contre les **infections urinaires basses**
- l'**ofloxacin** (**Oflocet**)
- la **ciprofloxacin** (**Ciflox**)
- la **levofloxacin** (**Tavanic**)
- et la **moxifloxacin** (**Izilox**), utilisée dans les **infections tuberculeuses**.

Et voilàààà c'est la fin de ce cours oui je sais il est super dense aussi mais promis je vous sors aussi une fiche récap pour que ça soit plus clair <3 Mais attention c'est aussi la fin de la bactériologie!!!! J'espère que la matière vous plaît, que mes fiches vous plaisent, et je vous souhaite tout plein de courage pour la suite, vous y êtes presque je crois en chacun de vous <3

Qui dit dernière fiche dit dernière séquence dédié : (dw je suis aussi ronéiste vous avez pas fini dme voir hehehe)

premièrement dédié à vous psq franchement ce cours est pas simple et l'avoir fini est une fierté

pas dédié à la lettre β que j'ai copié collé des centaines de fois j'en peux pluuuuuuus

dédi à mes potes hors med même si vous lirez jamais ça je vous aime : Maryline, Sofia, Hermione, Alix, Alice (quand est-ce que tu descends dans le sud pitié??), Ambre et Nathan

dédi à "A Match Into Water" de Pierce The Veil qui m'a motivé avant chaque examen blanc <3

dédi à Mathilde et Marlène, vos deux tut de pharmacie qui sont juste incroyables, jsuis limite deg qu'on soit pas toutes dans la même filière mdr

redédi à Carla ma cotut et à l'ensemble du Tutorat Niçois, jvous jure devenez tuteurs c'est la meilleure expérience de ma vie

dédi à ma famille, merci d'être là et de me soutenir tous les jours

dédi à Saiki.K et Great Pretender, des anime tellement sous-côtés, j'en ai pas du tout fait ma pp sur le forum...

dédi au manga Alice in Borderland qui est MILLE FOIS MIEUX que l'adaptation Netflix (lisez les scans #propagande)

dédi à la microbio en vrai

<3