

Cours 2. Mode d'action des principaux antibiotiques

Introduction par notre super professeur Ruimy : C'est un cours avec beaucoup de connaissances, qui permet de comprendre les mécanismes de résistance (cours 3 en distanciel). (Trop cool, d'une pierre un coup et demi ;-)! Comme toujours, n'hésitez pas à nous poser toutes vos questions sur le forum ou sur le discord.)

1) Introduction

Avant de parler de leurs modes d'actions, il faut bien comprendre deux notions :

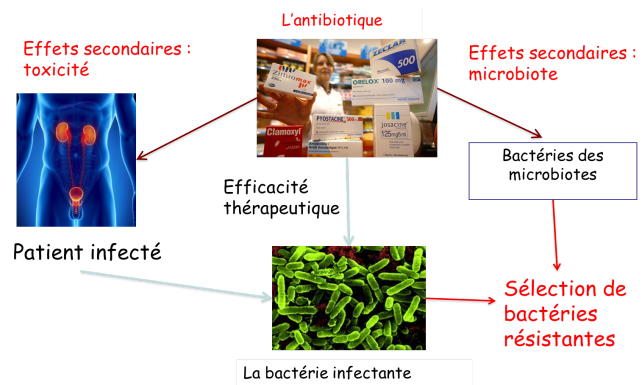
- Quels sont les effets et les impacts des antibiotiques ?
- Quelle est la consommation humaine en antibiotiques ?

Quels sont les effets et les impacts des antibiotiques ?

Vous savez que quand on veut traiter une infection, on prend un médicament. Attention, les **antibiotiques** sont des **antibactériens**. Il ne faut pas les confondre avec les **antiviraux** et les **antiparasitaires**.

Notre **objectif** en donnant un antibiotique est de **ne tuer que la bactérie infectante**.

Ce qu'on oublie souvent, c'est que les antibiotiques ont des **effets secondaires**, notamment de **toxicité**. L'autre effet secondaire un peu négligé est l'impact sur le **microbiote**. Il a un effet sur les **bactéries commensales** qui peuvent **acquérir des gènes de résistance**.



Exemple : Il y a un antibiotique extraordinaire qui s'appelle **amoxicilline/acide clavulanique** ou **Augmentin** qu'il faut donner uniquement lorsqu'il est indiqué. On sait que l'Augmentin va détruire le **microbiote intestinal** (qui contient essentiellement des anaérobies). Cela peut causer des douleurs abdominales et des diarrhées. C'est un effet secondaire indirect de l'antibiotique.

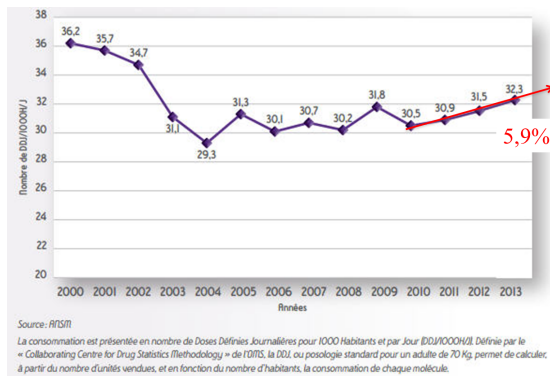
Attention ! On ne dit pas qu'il ne faut pas se soigner en prenant des antibiotiques lorsque l'on est infecté par une bactérie. Par contre, il **ne faut pas** prendre d'antibiotiques si on **n'est pas** infecté par une **bactérie**, parce qu'on aura les **effets secondaires** des médicaments. Par exemple, chez un patient avec une infection **virale**, si on donne des **antibiotiques**, on aura la **toxicité** du médicament et **l'effet sur le microbiote** en plus de l'**infection** déjà présente.

Il y a **deux mécanismes** de fabrication de **bactéries pathogènes résistantes** aux antibiotiques, direct ou indirect.

<u>Mécanisme de fabrication de bactéries pathogènes résistantes :</u>	Direct	Indirect
<u>Localisation :</u>	Au site infectieux	Dans le microbiote
<u>Diversité :</u>	Une seule espèce (celle responsable de l'infection)	Plusieurs centaines d'espèces
<u>Nombre de bactéries :</u>	Faible (10^8 à 10^{10})	Grand (10^{14})
<u>Mécanisme de résistance :</u>	Unique (par mutations)	Multiples mécanismes de résistance
<u>Chez qui ?</u>	Seulement chez les patients réellement infectés	Chez tous les sujets traités

Donc **les antibiotiques c'est pas automatique**, on les donne uniquement chez un patient infecté par une bactérie.

Quelle est la consommation humaine en antibiotiques ?



Évolution de la consommation d'antibiotiques **en France** (Rapport ANSM 2014). C'est exprimé en nombre de doses journalières pour 1000 habitants.

Dans les années 2000, on était à une quantité importante. Puis on a chuté jusqu'en 2003. Maintenant on augmente un peu la consommation en antibiotiques.

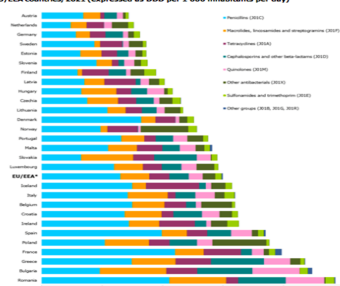
Plus de **90%** des antibiotiques sont consommés en ville et moins de **10%** à l'hôpital.

70% des prescriptions en ville sont pour des affections des voies respiratoires. Il y a quand même une **exposition élevée à l'hôpital** : **4 patients sur 10** reçoivent un jour un antibiotique.

La France est **4ème** en consommation européenne d'antibiotiques. Juste avant la Grèce, (3ème), la Bulgarie (2ème) et la Roumanie (1ère).

Pourtant, on ne meurt pas plus en France que dans les pays du Nord.

Figure 2. 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)



* EU/EEA refers to the population-weighted mean consumption based on countries that provided community sector data for 2021 (28 countries).

2) Les antibiotiques

Définition

C'est tout composé chimique élaboré par un organisme vivant, produit par synthèse, ou semi-synthèse, ayant une action **spécifique** à **dose très faible**, qui inhibe certains **processus vitaux** des bactéries.

Origine des antibiotiques

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>

Les différentes familles d'antibiotiques sont dans la plupart des cas **produites par des champignons, des levures, ou même des bactéries**.

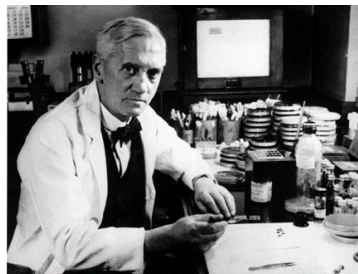
Par exemple, *Streptomyces sp* produit des antibiotiques pour tuer des bactéries et coloniser une niche écologique.

Actuellement, la grande majorité des antibiotiques sont produits par **semi-synthèse**. Il en existe quelques-uns qui sont **purement synthétiques** comme les Fluoroquinolones (1962) et Linezolid (2000).

Découverte des antibiotiques

La découverte de la pénicilline
par Alexander Fleming en **1928** :

- Il a **ensemencé** des colonies de *Staphylococcus aureus*
- 3 jours plus tard, il voit que ça a été **contaminé** par un champignon (*Penicillium sp*) qui **a empêché la croissance** des staphylocoques.
- Il a cherché la substance responsable : la **pénicilline G**.



En fait, plus de **30 ans plus tôt**, la même observation avait été faite par un capitaine français (Ernest Duchesne). On a retrouvé sa superbe thèse mais malheureusement personne n'avait poursuivi ses travaux. Il avait observé que les moisissures (notamment *Penicillium glaucum*) empêchent la croissance de certaines bactéries.

Purification et usage clinique de la pénicilline G :

Un peu plus de **10 ans après** la découverte de Fleming, on commence à en produire de manière importante. C'est H. Florey et E. Chain qui ont reçu le prix Nobel.

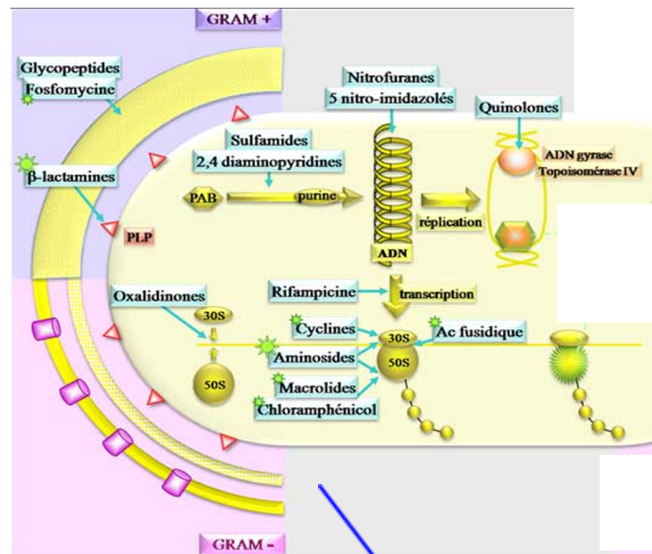
Les antibiotiques abordés

On va voir ensemble :

- surtout les **β -lactamines**
- les Glycopeptides
- la Fosfomycine
- les Aminoglycosides
- les Macrolides
- les Fluoroquinolones

On a représenté une bactérie avec d'un côté un Gram positif et de l'autre un Gram négatif. On va regarder quelle est la cible de chaque antibiotique.

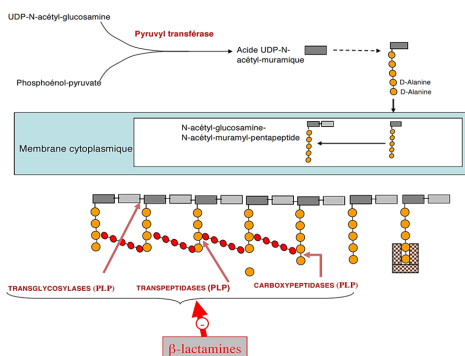
Ce schéma +++ (on zoomera sur chaque partie)



3) Mécanismes d'action des β -lactamines

Les bêta-lactamines vont passer à travers les porines et se lier à la protéine liant la pénicilline **PLP (=PBP penicillin binding protein)**.

La cible PLP est une enzyme qui a une activité **transpeptidase** et **carboxypeptidase** assurant l'assemblage du peptidoglycane.



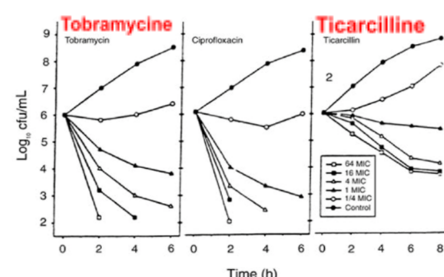
Les **bêta-lactamines** vont bloquer les transpeptidases et carboxypeptidases, empêchant la **synthèse du peptidoglycane** et la bactérie va mourir.

Effet de la concentration d'antibiotique sur une culture bactérienne

Quand on augmente la dose de ticarcilline (β -lactamine), on arrive à une saturation. Pour avoir l'effet, il faut régulièrement augmenter la dose.

Les bêta-lactamines sont temps-dépendants.

Etude in vitro (en bouillon de culture)



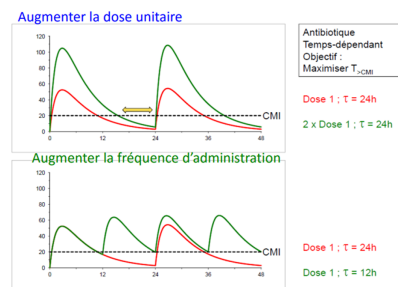
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Alors que les aminoglycosides comme la tobramycine sont plutôt **concentration dépendant**.

Conséquence clinique

Les antibiotiques temps dépendants sont donnés à une plus grande fréquence pour ne pas être sous la concentration minimale inhibitrice. (voir ci-contre + Cf cours 3)

Optimisation de la posologie des ATB temps-dépendants



Diffusion tissulaire

Les bêta-lactamines ont une **élimination urinaire**, sauf la **Ceftriaxone** qui a une élimination biliaire.

Bonne diffusion	Moyenne voire mauvaise diffusion
<ul style="list-style-type: none"> - Peau et tissus mous - Appareil urogénital (sauf prostate) - Tube digestif - Voies aériennes 	<ul style="list-style-type: none"> - Prostate - Os - LCR - SNC dont l'oeil

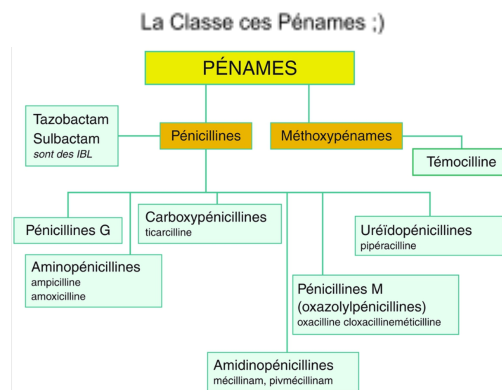
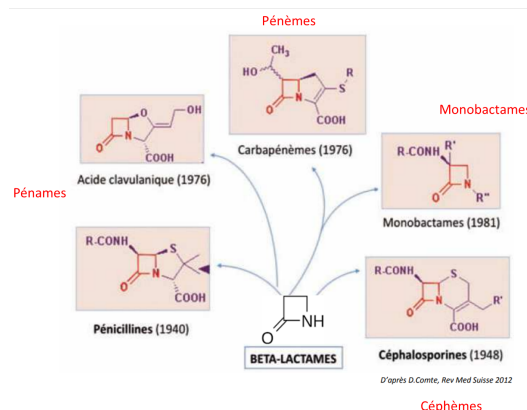
En cas de mauvaise diffusion, il faut **augmenter les doses**, voire donner des **anti-inflammatoires** pour permettre aux β-lactamines d'agir.

Structure chimique

Les β-lactamines contiennent un **noyau bêta-lactame** et des **radicaux variables** qui définissent des **classes au sein des β-lactamines**.

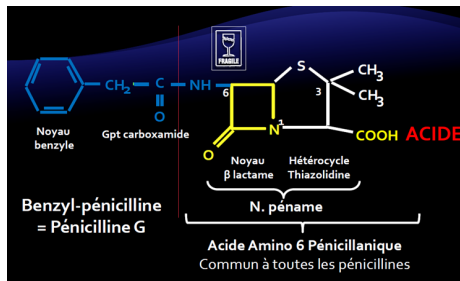
Nous allons voir :

- **Les Pénames :**
 - Pénicillines...
 - Oxapénames (acide clavulanique)
 - Méthoxypénames : Témocilline
- **Les Céphèmes :**
 - Céphalosporines
 - Céphamycines
- **Les Monobactames**
- **Les Pénèmes :**
 - Carbapénèmes



La classe des Pénames

Pénicilline G

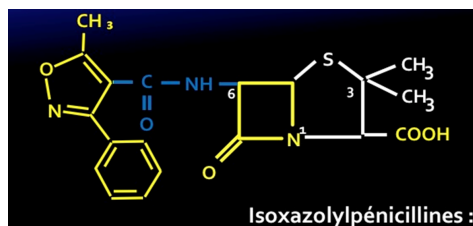


On retrouve un noyau péname (= noyau β -lactame + hétérocycle thiazolidine) + le radical. La pénicilline G est produite par *Penicillium notatum*. Son spectre d'action comprend les streptocoques.

La **pénicilline G** est encore utilisée, essentiellement dans la **syphilis**. Elle ne se donne que par **voie intraveineuse**, ou en forme retard **intra-musculaire**.

On a tellement utilisé de péni G qu'il y a eu des résistances, et qu'il a fallu trouver une autre molécule :

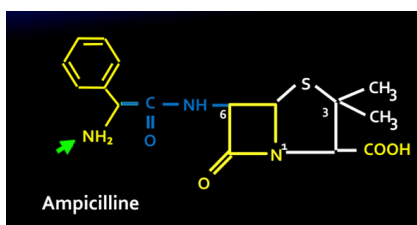
Pénicilline M



La **pénicilline M (ou oxacilline, cloxacilline)** est semi-synthétique. Elle permet de traiter les *Staphylococcus aureus* résistants à la péni G. Son spectre comprend les **staphylocoques sensibles à la méticilline** et ***Streptococcus pyogenes***.

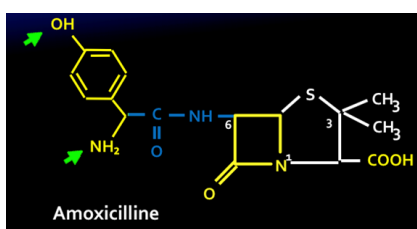
Par voie IV, IM, **jamais par voie orale** car elle a une **biodisponibilité très faible**. Elle est indiquée dans les infections graves, bactériémies, endocardites à staphylocoques méti-S (méti-Sensible).

Pénicilline A



On a l'**ampicilline** et l'**amoxicilline**, toujours avec le noyau β -lactame et les radicaux qui varient. Elle a une activité élargie sur les **bacilles Gram négatif** sauf les entérobactéries du Groupe 3 (Cf. cours 3).

Elle est indiquée pour les pneumonies à pneumocoques, pour les exacerbations infectieuses de BPCO, infections ORL, *Streptococcus pyogenes*, etc.



Ne pas donner en forte dose car elle peut donner des **crystalluries**.

Pénicilline A + inhibiteur de bêta-lactamases (IBL)

Les bactéries peuvent produire des bêta-lactamases, notamment des pénicillinases, qui hydrolysent les pénicillines. Une association de **péni A + acide clavulanique (IBL)**, comme dans l'**Augmentin**, permet d'agir sur les bactéries qui produisent des bêta-lactamases.

L'acide clavulanique est une β -lactamine qui va se fixer de manière covalente aux pénicillinases. La péni A peut alors agir.

Le *Streptococcus A* n'a jamais produit de pénicillinase. Donc on ne donne pas d'Augmentin, car il a des effets secondaires importants sur le microbiote intestinal.

Carboxy-pénicillines (\pm IBL)

Exemple : Ticarcilline

Uréido-pénicillines (\pm IBL)

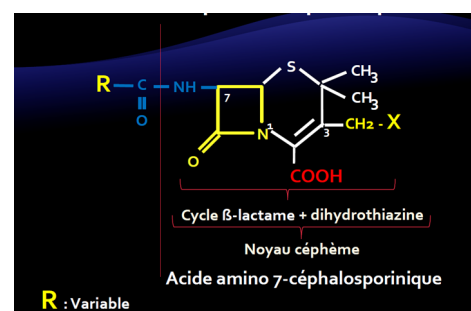
La **pipéracilline** (uréido-pénicilline) est associée au **tazobactam** (IBL) dans la Tazocilline®. C'est un antibiotique très utilisé à l'hôpital qui a un **très large spectre** donné par voie IV dans des infections graves.

La classe des Céphèmes

Céphalosporines

On retrouve le cycle β -lactame qui forme avec un dihydrothiazine le noyau céphème. Il y a ensuite des radicaux variables.

Structure chimique d'une céphalosporine



(Hello, ici on liste pas mal d'antibiotiques et d'infos à apprendre par cœur. Je suis désolé, c'est comme ça. Il faut bien connaître les médicaments pour pouvoir les utiliser correctement et on ne fait que les découvrir <3. Je vous ai déjà synthétisé le cours avec uniquement ce qu'il a dit en présentiel et nous verrons ensemble quels sont les points importants.)

<u>Génération de céphalosporine :</u>	<u>Exemples :</u>	<u>Spectre et indications :</u>
Céphalosporines de 1ère Génération (C1G)	Céfazoline	<ul style="list-style-type: none"> - La céfazoline est à nouveau utilisée car elle a une action sur les <i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la pénicilline. Elle agit aussi sur les bacilles à Gram négatif non producteurs de β-lactamases. - <u>Indications</u> : Staphylocoques méti-S, endocardites, bactériémies, antibioprophylaxie chirurgicale.
C2G	Céfoxitine	<ul style="list-style-type: none"> - Sont moins utilisées
C3G	Céfotaxime Ceftazidime	<ul style="list-style-type: none"> - Agissent sur les entérobactéries sauf les entérobactéries du groupe 3 (<i>Cf cours 3</i>). - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> uniquement pour la Ceftazidime. C'est un germe dans l'environnement qu'on mange tous les jours mais qui pose de gros problèmes en réanimation à l'hôpital car il est résistant à plusieurs atb. - Pas les entérocoques (Ils sont tous résistants naturels aux C3G). - Pas d'indication de C3G oral, c'est essentiellement par voie IV. - <u>Indications</u> : infections de bacilles Gram - aérobies ou d'entérobactéries, pour les infections sévères à PSDP (Pneumocoque de sensibilité diminuée à la pénicilline), les méningites à pneumocoque, les neutropénies fébriles de courte durée et en antibioprophylaxie chirurgicale.
C4G	Céfépime	<ul style="list-style-type: none"> - Par voie IV. - Le même spectre que les C3G + les <i>Pseudomonas</i> + certaines entérobactéries qui produisent des céphalosporinases (groupe 3).
C5G	Ceftobiprole	Non détaillées car :
C5G + IBL		<ul style="list-style-type: none"> - Utilisées à l'hôpital et de manière limitée.

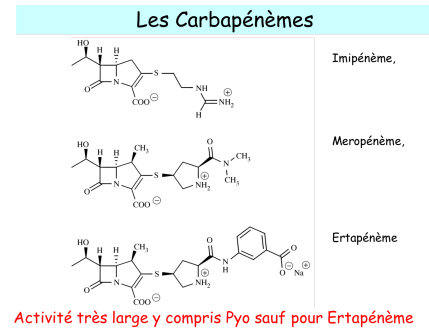
La classe des monobactames

Exemple : L'**aztreonam** qui redevient d'actualité dans des indications très précises.

La classe des pénèmes

Elle comprend les **carbapénèmes**. C'est des antibiotiques **à large spectre**. Il est donné à l'hôpital dans des **indications contrôlées** (par les pharmaciens, les microbiologistes, les infectiologues, ...) pour ne pas l'utiliser en excès. C'est parce qu'on l'a tellement utilisé qu'on a des **bactéries résistantes** aux carbapénèmes.

Ce sont des grosses molécules (schéma). On retrouve toujours le noyau bêta-lactame avec des variations.



4) Mécanisme d'action des glycopeptides et fosfomycine

Les glycopeptides

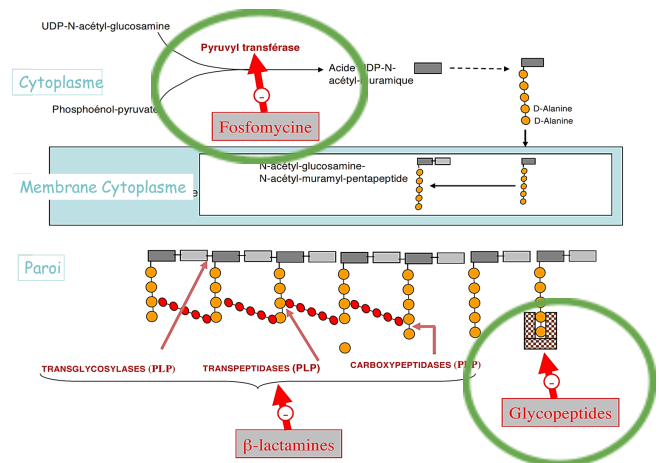
Inhibition de la **synthèse du peptidoglycane** par fixation sur le résidu D-ALA - D-ALA. Cela permet d'**empêcher** l'action des PLP par **encombrement stérique**.

Exemples : Vancomycine et Teicoplanine

La fosfomycine

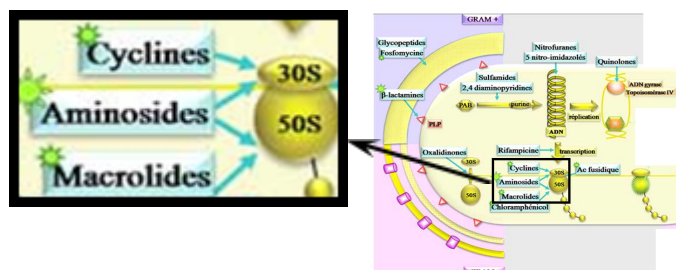
Inhibition de la synthèse d'un **précurseur** du peptidoglycane par **inhibition compétitive** par analogie de substrat de la **pyruvyl-transférase**. Ce sont des médicaments plutôt toxiques et on ne les donne que dans des conditions particulières.

Exemple : Le **Monuril®**, uniquement en mono-dose dans les infections urinaires basses (cystites).



5) Mécanisme d'action des aminoglycosides

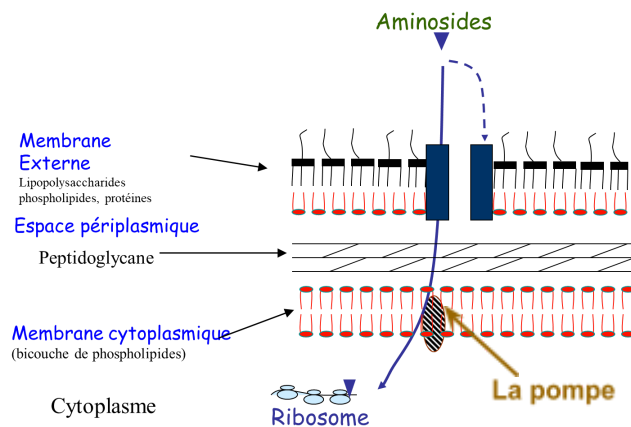
Elles agissent dans la synthèse protéique. Elles se fixent sur les **unités 30S et 50S du ribosome**.



Pénétration et cible

Elles utilisent la **porine** pour traverser la membrane externe des bactéries à Gram négatif.

Attention, pour rentrer dans la cellule, elles ont encore besoin d'**une pompe**. Les Gram + n'ont plus cette pompe. Donc les **Gram +, comme les entérocoques**, sont **résistants naturels** aux aminoglycosides. En utilisant de **l'amoxicilline avec l'aminoglycoside**, on a encore une synergie qui est conservée. L'amoxicilline ouvre le peptidoglycane et l'aminoglycoside va pouvoir rentrer.



Les aminosides

Les **aminosides** inhibent la sous unité 30S ± 50S du ribosome et **inhibent toutes les étapes de la synthèse protéique** : Initiation, Élongation, Terminaison.

Elles ont une **activité bactéricide rapide et concentration-dépendante**.

Les aminosides ont une **synergie d'action** avec les antibiotiques détruisant la membrane (amoxicilline).

Exemples : **Gentamicine** et **Amikacine**

Les cyclines

Les **cyclines** ont une fixation **irréversible** sur la sous-unité **30S** du ribosome et **inhibent la phase d'élongation** de la protéine.

Elles ont une activité **bactériostatique**. = Elle empêche la pousse bactérienne. (Ca s'oppose à **bactéricide**, où elle va l'empêcher mais aussi la tuer.) +++

Exemples : La **minocycline** et la **vibramycine**, sont dans des indications avec des bactéries intracellulaires.

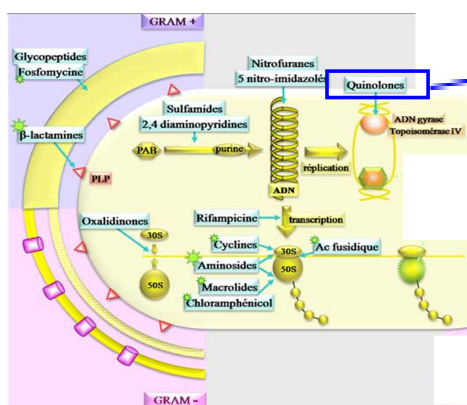
Les macrolides, lincosamides et synergistines (MLS)

Se fixent sur la sous-unité **50S** du ribosome et **bloquent l'élongation**. Les **macrolides** et les **lincosamides** possèdent une activité **bactériostatique**. Il n'y a qu'une **synergistine bactéricide**.

Quelques exemples de MLS :

- **Macrolides** : savoir qu'il y en a
 - à 14 atomes
 - à 15 atomes
 - à 16 atomes
- **Lincosamides** : La **Clindamycine**, qui est utilisée comme **anti-toxinique**, en bloquant la synthèse de toxines bactérienne. Elle est indiquée pour *Streptococcus A* ou le *Staphylocoque aureus* qui synthétise une toxine appelée **leucocidine de Panton-Valentine**.
- **Synergistines** : La **Pristinamycine** qui ont une bonne action sur les infections à staphylocoque, les infections cutanées.

6) Mécanismes d'action des quinolones



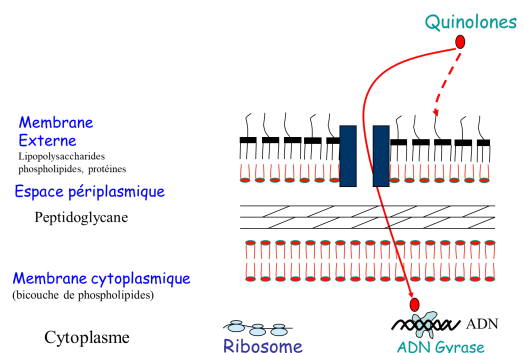
Quinolones

Les **quinolones** sont des antibiotiques complètement **synthétiques**. Ils inhibent les étapes de **réplication** et de **transcription** de l'ADN. Ils forment un complexe avec l'ADN et l'**ADN gyrase** (ou topoisomérase IV), qui est une enzyme assurant le déroulement et le surenroulement de l'ADN.

En se fixant sur l'ADN gyrase, ils **fragmentent** l'ADN bactérien et la bactérie meurt. → Activité **bactéricide**.

Les **quinolones** **diffusent** très largement dans tous les tissus. Le **risque** est de sélectionner un mutant résistant. Plus l'inoculum est important, plus le risque est élevé.

Les **quinolones** utilisent aussi les **porines**. Très peu traversent la membrane et elles vont reconnaître l'ADN gyrase.



Quinolones de 1ère génération

Exemple : **Acide nalidixique**

Quinolones de 2ème génération ou fluoroquinolones

Exemple : **Norfloxacine**, **Ciprofloxacine**

et une utilisée dans les infections tuberculeuses : la **Moxifloxacine**.