

## Fiche Programme 2023 : 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 :

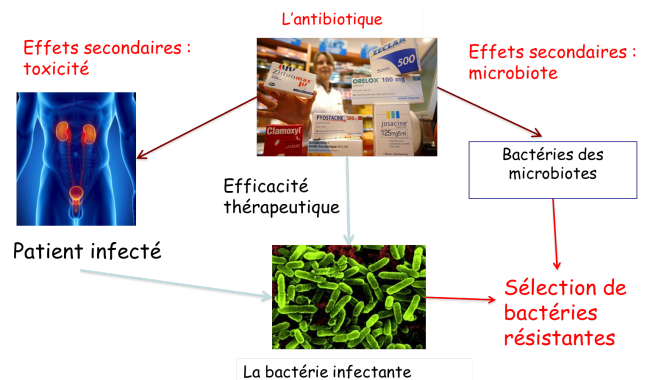
- Quels sont les effets et les impacts des antibiotiques ?
- Quelle est la consommation humaine en antibiotiques ?

### 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

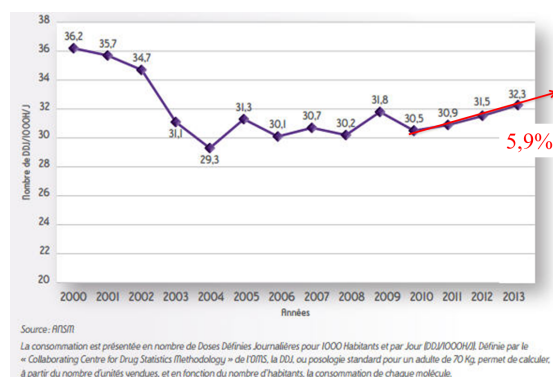
**antibiotiques**, on aura la **toxicité** du médicament et l'**effet sur le microbiote** en plus de l'**infection** déjà présente.

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

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.

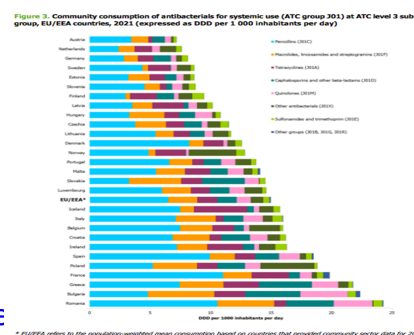
Dans les années 2000, on était à une quantité importante. Puis on a chuté jusqu'en 2003. Maintenant on augmente un peu la consommation en antibiotiques.

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.



## 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**.

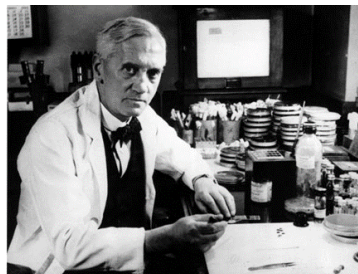
Par exemple, *Streptomyces sp* produit des antibiotiques pour tuer des bactéries et coloniser une niche écologique.

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.

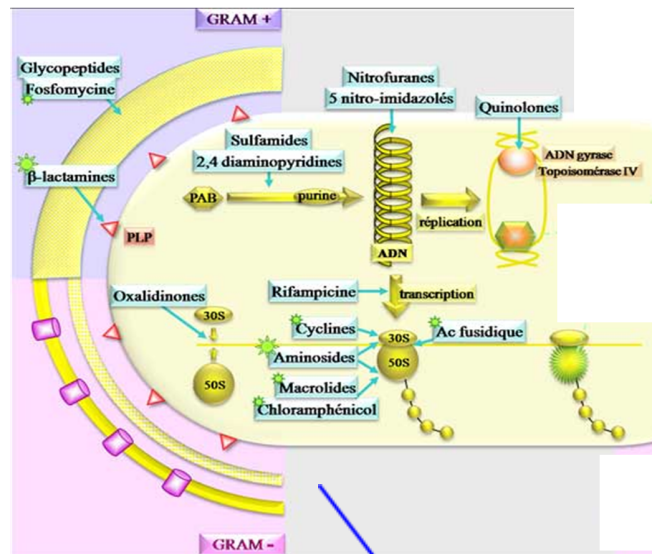
## Les antibiotiques abordés

On va voir ensemble :

- **surtout les  $\beta$ -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.

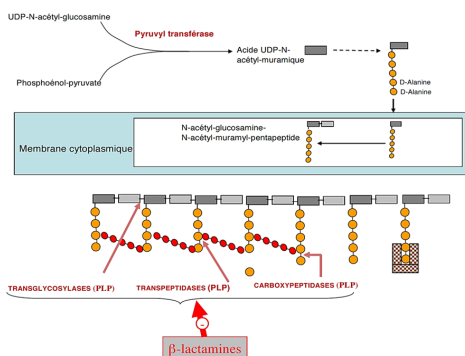
Ce schéma +++ (on zoomera sur chaque partie)



### 3) Mécanismes d'action des $\beta$ -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 assure l'assemblage du peptidoglycane.



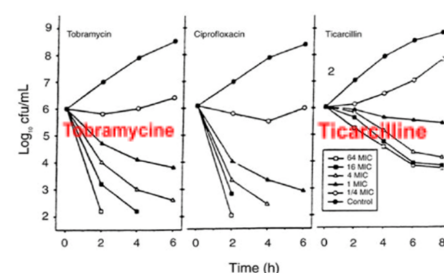
Les **bêta-lactamines** vont bloquer les PLP, empêchant la **synthèse du peptidoglycane** et la bactérie va mourir.

### Effet de la concentration d'antibiotique sur une culture bactérienne

Quand on augmente la dose de ticarcilline ( $\beta$ -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)



## 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)

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

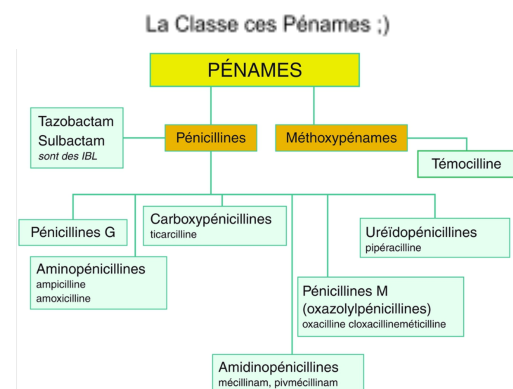
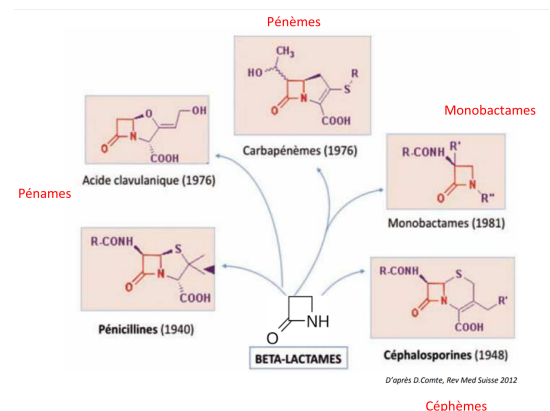
En cas de mauvaise diffusion, il faut **augmenter les doses**, voire donner des **anti-inflammatoires** pour permettre aux  $\beta$ -lactamines d'agir.

## Structure chimique

Les  $\beta$ -lactamines contiennent un **noyau bêta-lactame**, qui est la cible des **bêta-lactamases**, et des **radicaux variables**, qui définissent des **classes au sein des  $\beta$ -lactamines**.

Nous allons voir :

- **Les Pénèmes :**
  - Pénicillines
  - Oxapénèmes (acide clavulanique)
  - Méthoxypénèmes : Témocilline
- **Les Céphèmes :**
  - Céphalosporines
  - Céphamycines
- **Les Monobactames**
- **Les Pénèmes :**
  - Carbapénèmes





## La classe des Pénames

### Pénicilline G

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**. 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  $\beta$ -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

Les **Céphalosporines** ont beaucoup d'indications qui ne sont pas à connaître cette année. Il y a des céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération **C1G** (céfazoline), des **C2G** (céfoxitine), des **C3G** (céfotaxime, ceftazidime), des **C4G** (céfépime) des **C5G** et des associations **C5G + IBL** (inhibiteur de bêta-lactamases).

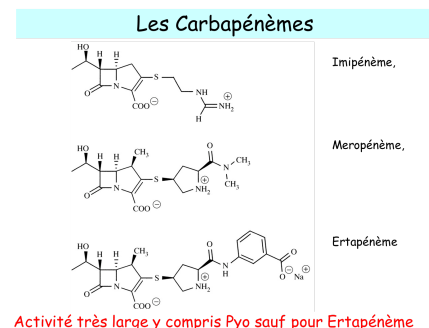
## La classe des monobactames

**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.



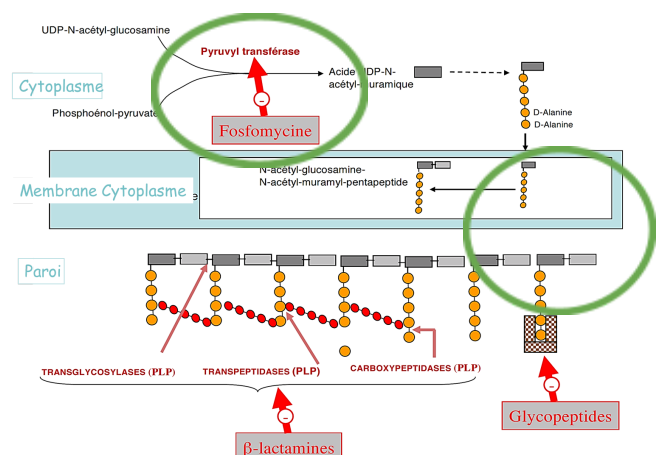
## 4) Mécanisme d'action des glycopeptides et fosfomycine

### 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**. On cite la **Vancomycine** et la **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. C'est par exemple le **Monuril®**, uniquement en mono-dose dans les infections urinaires basses (cystites).



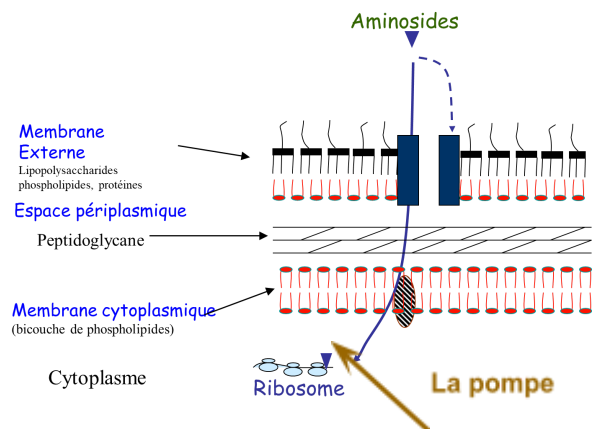
## 5) Mécanisme d'action des aminoglycosides

### Pénétration et cible

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

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**

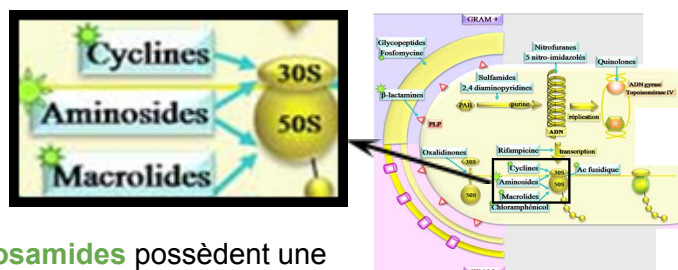
### Les cyclines

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** (=empêche la pousse bactérienne). Ça 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)

Ils 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**.

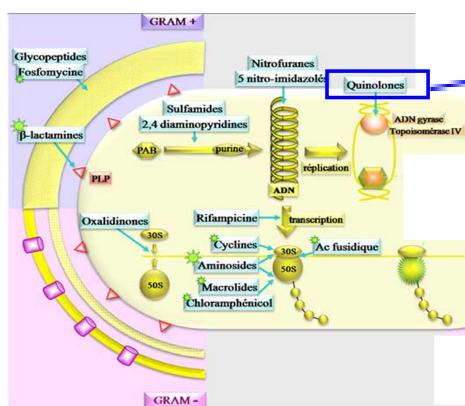




### Quelques exemples de MLS :

- **Macrolides** : Il y en a à 14 atomes, à 15 atomes ou 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 synthétisent des toxines.
- **Synergistines** : La **Pristinamycine** qui ont une bonne action sur les infections à staphylocoque, les infections cutanées.

## 6) Mécanismes d'action des quinolones



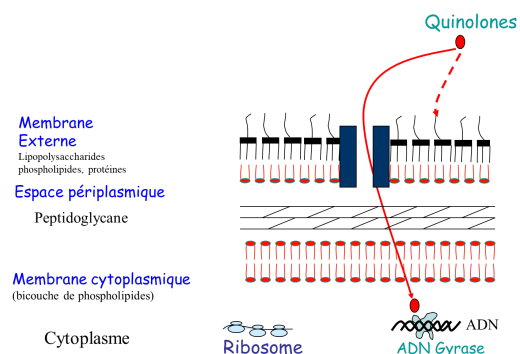
### Quinolones

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**.