

BACTÉRIO 3

MODE D'ACTION
DES PRINCIPAUX
ANTIBIOTIQUES

I) Introduction aux antibiotiques:

Dans ce cours nous allons aborder les principaux antibiotiques et les mécanismes de résistance aux antibiotiques.

A) Effets et impacts des antibiotiques:

Quand on veut traiter une infection, on va prendre des antibiotiques. Cependant, ils ont uniquement une action anti-bactérienne et non pas antivirale.

Notre but est de tuer uniquement la bactérie responsable de l'infection: or ça ne sera pas possible puisque les antibiotiques vont présenter des effets secondaires.

Il existe 2 effets secondaires des antibiotiques:

- **Sa toxicité:** avec notamment un impact sur le microbiote
- **La sélection de bactéries résistantes:** la toxicité sur le microbiote va sélectionner certaines bactéries qui vont exprimer des gènes de résistance.

1. Conséquences des effets secondaires:

Certains antibiotiques comme l'**Augmentin** (mélange de l'Amoxiciline et de l'acide clavulanique), ne doivent être donnés que lorsqu'il y a une réelle indication pour le donner. En effet, cet antibiotique peut détruire en partie le microbiote intestinal en tuant les bactéries anaérobies. Cela peut provoquer des douleurs abdominales et de la diarrhée.

Néanmoins, cela ne dispense pas le patient du traitement, surtout s'il souffre d'une infection grave.

Cependant, ce qui est à éviter à tout prix, c'est de donner des antibiotiques à des patients **non infectés** ou qui souffrent d'une **infection virale** (on aura tous les effets secondaires sur le microbiote).

2. Mécanismes de fabrication de bactéries résistantes:

Il existe 2 types de mécanismes de fabrication de bactéries pathogènes résistantes aux antibiotiques:

a) Mécanisme DIRECT:

- Cela correspond à une sélection des bactéries résistantes **au sein du foyer infectieux**.
- Cela ne concerne qu'UNE SEULE espèce bactérienne avec un faible nombre de bactéries (max **10⁸-10¹⁰**)
- UN SEUL mécanisme de résistance vient sélectionner les bactéries = par **mutation**
- Ce mécanisme a uniquement lieu chez les patients réellement infectés.

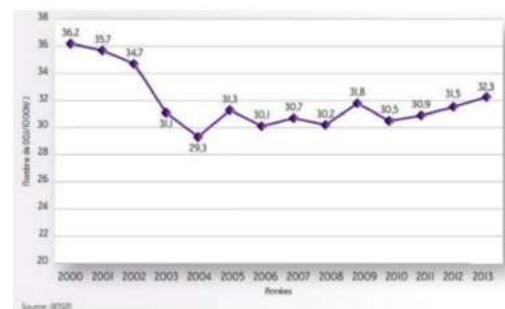
b) Mécanisme INDIRECT:

- Cela correspond à une sélection des bactéries résistantes sur **l'ensemble des bactéries de notre microbiote**, avec transfert des gènes de résistance aux bactéries pathogènes.
- Cela concerne plusieurs certaines d'espèces (**10¹⁴** bactéries)
- On retrouve des **mécanismes multiples de résistance** qui peuvent avoir lieu d'une espèce à une autre.
- Tous les patients traités seront impactés.

Donc les antibiotiques ce n'est pas automatique, et il faut les donner uniquement aux patients qui sont infectés par une bactérie.

c) Consommation humaine d'antibiotiques:

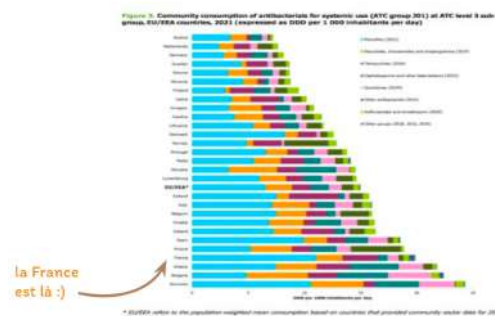
Dans les années 2000 on observe une consommation élevée qui chute jusqu'en 2003. Dorénavant, le nombre de doses d'antibiotiques consommées par jour pour 1000 habitants est en train de réaugmenter légèrement.



La consommation d'antibiotiques se fait à **90%** en ville et à **10%** en milieu hospitalier. À l'hôpital, 4 patients sur 10 reçoivent un jour un antibiotique.

70% des prescriptions d'antibiotiques en ville concernent des affections des voies respiratoires (bien que la plupart soient d'origine virale).

La France est le **4ème** pays qui consomme le plus d'antibiotiques. Cette consommation n'est pas la même d'un pays à l'autre, et est particulièrement élevée en France en comparaison aux autres pays européens. Pourtant, on ne meurt pas plus en France que dans les pays de l'Europe du nord qui consomment beaucoup moins d'antibiotiques.



IV) Les différentes classes d'antibiotiques et leur mode d'action:

A) Définition:

Définition d'un Antibiotique: Tout composé chimique, élaboré par un organisme vivant ou produit par 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 bactéries.

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>

1. Origine des antibiotiques:

L'origine des antibiotiques est la plupart du temps naturelle: ils proviennent de microorganismes tels que les champignons, les levures, et même d'autres bactéries.

Ex: les bactéries du genre *Streptomyces* sont capable de produire l'Érythromycine, la Streptomycine, la Tétracycline,...

L'explication est la suivante: certaines bactéries vont coloniser des niches écologiques 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.

Actuellement, la majorité des antibiotiques sont produits par **hémisynthèse**.

→ Ex: les dérivés des différentes classes de Céphalosporines.

Il existe aussi certains antibiotiques **purement synthétiques**.

→ Ex: les Fluoroquinolones (1962) et le Linézolide (2000)

2. Découverte des antibiotiques:

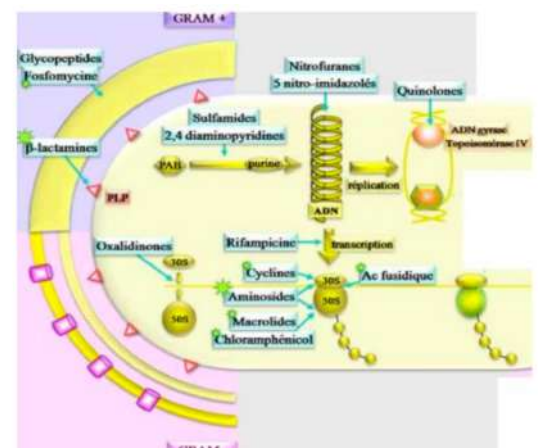
La découverte des antibiotiques a débuté par Ernest Duchesne en 1897 dans un contexte de compétition entre des bactéries et un champignon nommé *Penicillium glaucum* qui empêchait les bactéries de se reproduire.

Cependant son travail n'a pas été ignoré. C'est ensuite en 1928 que Alexander Fleming fait la découverte de la Pénicilline G par hasard. Le *Penicillium* s'est développé dans l'une de ses cultures de Staphylocoques dorés. Ainsi il a pu observer un diamètre d'inhibition autour du champignon, et en a déduit que cette espèce de champignon devait produire une molécule qui empêchait la pousse bactérienne.

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

3. Les différentes classes d'antibiotiques:

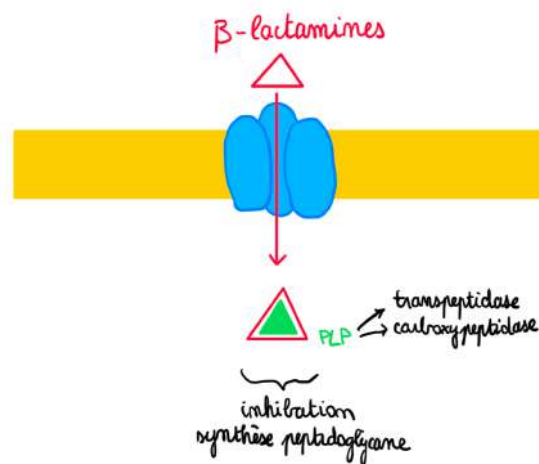
Voici un schéma d'une bactérie avec en haut une paroi de type GRAM - et en bas une paroi de type GRAM +. Nous allons étudier chaque classe d'antibiotiques en se focalisant sur les propriétés, leurs modes d'actions et leurs cibles.



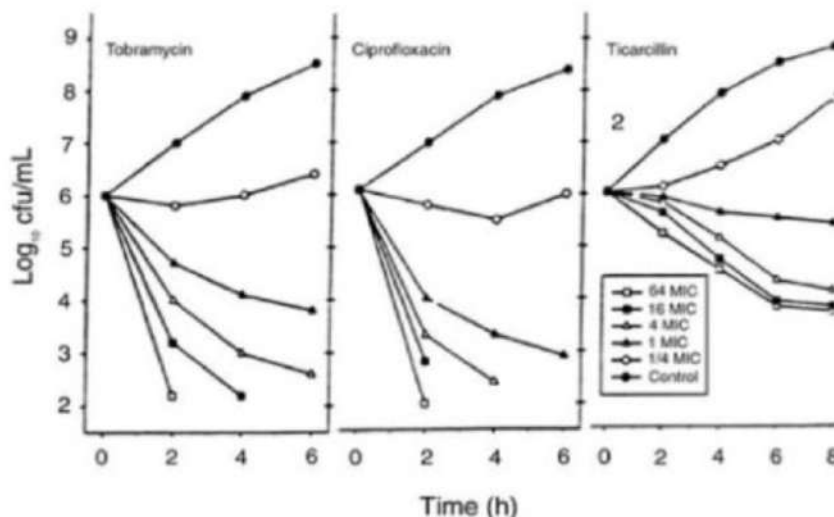
B) β -lactamines:

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)**. Cette PLP est une enzyme bactérienne qui possède une activité transpeptidase et carboxypeptidase nécessaires à l'assemblage du peptidoglycane .

Ainsi les β -lactamines vont **inhiber la synthèse du peptidoglycane** grâce à une analogie de structure avec le substrat de la PLP: il s'agit d'un effet par inhibition compétitive qui fragilise la membrane.



Maintenant on va regarder les effets de la concentration d'antibiotiques sur la culture bactérienne:

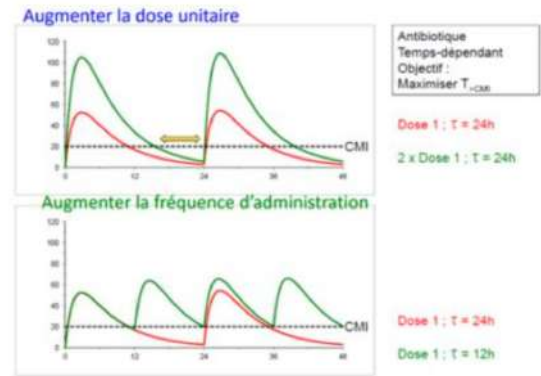


- La Ticarcilline (qui est une carboxypénicilline): lorsqu'on augmente la concentration en antibiotique en une seule fois on arrive à saturation. Il faut augmenter régulièrement la dose pour avoir des effets car les β -lactamines sont des antibiotiques **TEMPS-DÉPENDANT**

- **La Tobramycine** (qui est un aminoglycoside): lorsqu'on augmente significativement la dose on aura un effet **CONCENTRATION-DÉPENDANT**.

Récap:

- Antibiotiques **TEMPS-DÉPENDANT**: plus efficace lorsqu'on donne des petites doses espacées dans le temps = donc une administration régulière
- Antibiotiques **CONCENTRATION-DÉPENDANT**: plus efficace lorsqu'on donne une grosse dose d'un coup



a) Optimiser la posologie des antibiotiques temps-dépendants:

Deux options sont possibles:

- **Augmenter la dose unitaire**: pas une bonne idée car laisse un écart d'inefficacité thérapeutique important, c'est à dire un laps de temps où la concentration est inférieure à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).
- **Augmenter la fréquence d'administration**: cela rend l'antibiotique beaucoup plus efficace au cours du temps, et la concentration reste au dessus de la CMI.

b) Diffusion tissulaire des β -lactamines:

L'élimination des β -lactamines est urinaire **SAUF le Ceftriaxone** qui a une élimination biliaire.

La diffusion tissulaire des β -lactamines est:

- Bonne à travers: la peau, les tissus mous, l'appareil urogénital, le tube digestif et les voies aériennes
- Moyenne/ Mauvaise: à travers la prostate, les os, le LCR, le SNC, l'œil

Dans ce dernier cas, il faut augmenter les doses ou mettre des anti-inflammatoires qui permettront l'action des β -lactamines.

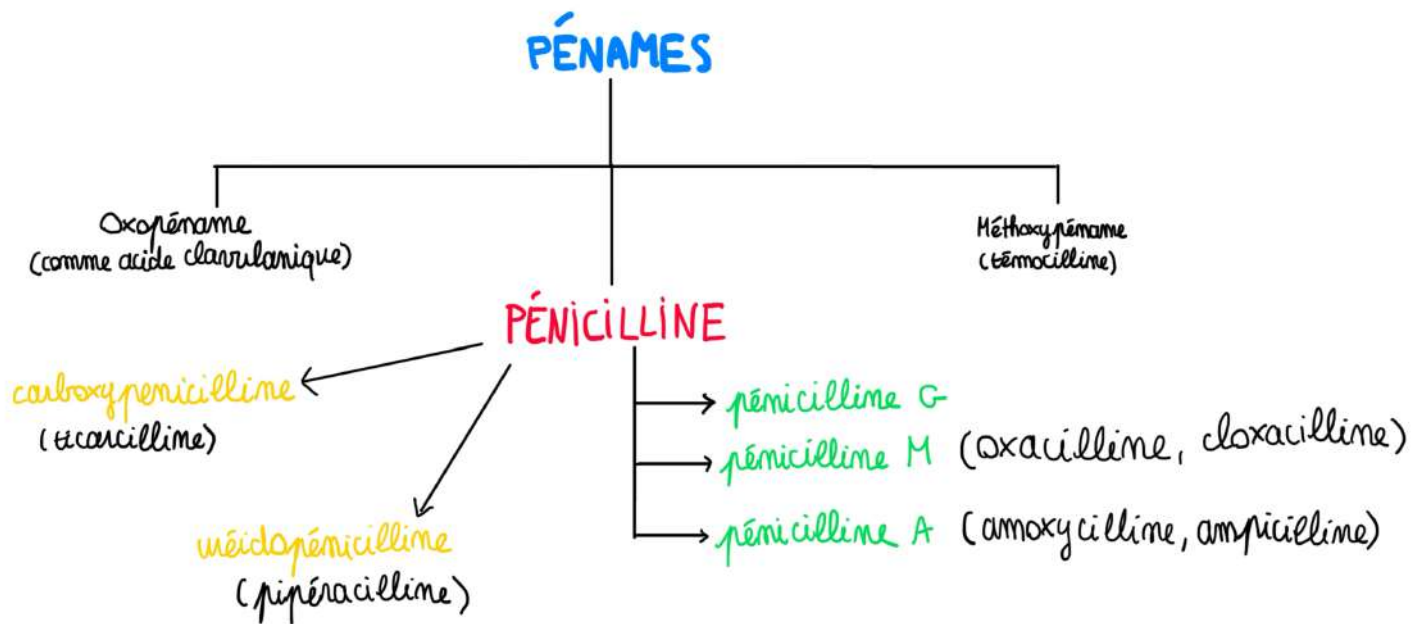
c) Différentes classes de la famille des β -lactamines:

La structure moléculaire de toutes les β -lactamines est formée d'un **noyau β -lactame** qui sera ensuite associé à un radical différent d'une β -lactamines à une autre.

En fonction du radical on définit plusieurs classes:

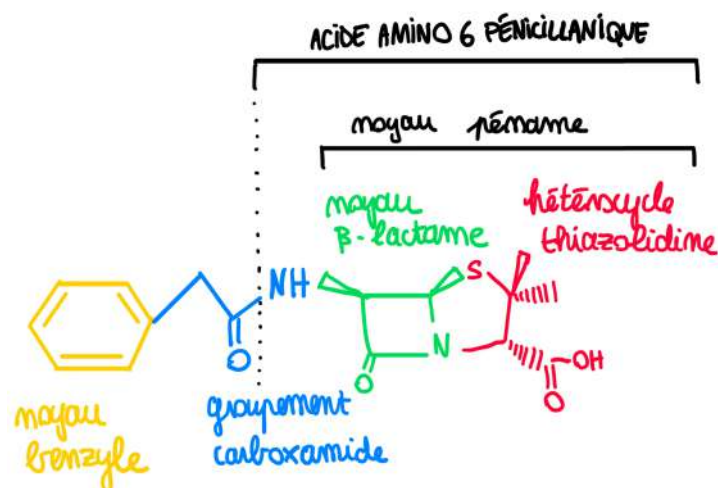
- **Les Pénames**
- **Les Céphèmes**
- **Les Pénèmes**
- **Les Monobactams**

1. Pénames:



a) Pénicilline G ou Benzyl-pénicilline:

La pénicilline G est produite par le *Penicillium notatum*. Elle forme un noyau pénáme avec l'association d'un noyau β -lactame et d'un hétérocycle thiazolidine. Ce noyau pénáme, ou autrement l'« Acide amino 6 pénicillanique », est commun à toutes les pénicillines. En ajoutant au noyau pénáme un noyau benzyle et un groupement carboxamide on forme la pénicilline G.



La pénicilline G est encore utilisée de nos jours pour traiter la **syphilis**. Son spectre d'action inclu:

- Les **streptocoques**
- Les **tréponèmes**

Elle est administrée par voie Intraveineuse et Intramusculaire (4-6 fois par jour).

Cependant certaines bactéries comme les **Staphylocoques aureus** ont acquis des gènes de résistance, expliquant la nécessité de créer de nouvelles molécules.

b) Pénicilline M ou Isoxazolympénicilline:

On a découvert par la suite la pénicilline M, faite à partir d'une semi-synthèse. Elle se donne en IV ou en IM mais **JAMAIS par voie orale** car elle a une très mauvaise biodisponibilité.

—> *Non expliquée dans le cours mais important selon moi: elle est aussi appelée méticilline. Quand on dit « sensible à la méticilline/ méti-S » cela signifie tout simplement que la pénicilline M est efficace et que l'on ne retrouve pas de pénicillinases induisant une résistance.*

Son spectre comprend:

- Les Staphylocoques résistants à la Pénicilline G ET sensibles à la méticilline
- Les Streptocoques pyogènes sensibles à la méticilline

On retrouve une structure de type isoxazolympénicilline. Elle est le plus souvent indiquée en cas de bactériémies (*bactérie dans le sang*), d'infections graves et d'endocardites à **Staphylocoque méticilline-sensible**.

Voici deux exemples d'antibiotiques à connaître:

- **L'Oxacilline**
- La Cloxacilline

c) Pénicilline A:

La Pénicilline A a une structure comprenant un noyau pénème comme toutes les pénicillines. Mais à l'inverse des autres pénicilline, la pénicilline A possède un **spectre élargi**:

- TOUS les bacilles GRAM- **SAUF les entérobactéries de groupe 3**
- Streptocoques

La pénicilline A est injectée ou administrée par voie orale. Ces indications sont:

- Pneumonies à pneumocoques
- Exacerbation de BPCO (*maladie pulmonaire*)
- Infections ORL,...

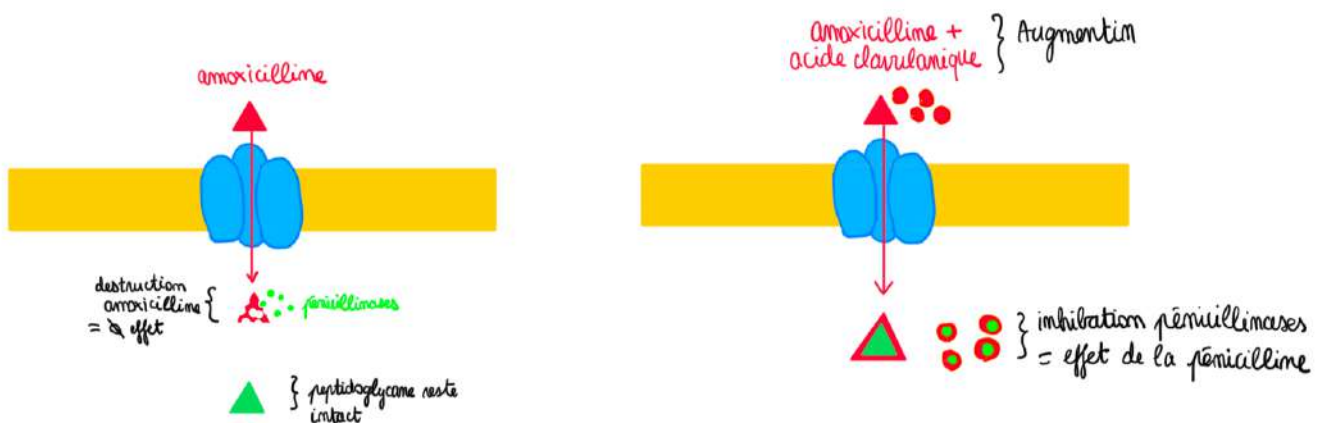
En cas de trop forte posologie il y a un risque de **crystalluries** (*cristaux dans les urines*).

Voici deux exemples d'antibiotiques à connaître:

- **Amoxicilline**
- **Ampicilline**

Lorsqu'on associe l'Amoxicilline à l'acide clavulanique on obtient un antibiotique appelé **Augmentin**. En réalité, l'acide clavulanique est aussi une β -lactamine, mais avec la capacité de se **fixer sur les β -lactamases** produites par les bactéries.

Les β -lactamases ont la capacité de détruire les antibiotiques appartenant à la classe des β -lactamines. Le groupe des β -lactamases comprend par exemple les **pénicillines** qui viennent cibler et détruire la pénicilline. L'acide clavulanique va inhiber cette destruction et va permettre à la pénicilline d'être efficace.



Cependant qu'il faut savoir également, c'est que les Streptocoques pyogènes n'ont **JAMAIS produit de pénicillines**: l'acide clavulanique n'a donc aucun intérêt. On prescrira la pénicilline A seule, et non pas de l'Augmentin qui entraînera des effets secondaires sans effets thérapeutiques supplémentaires.

d) Autres Pénicillines:

- Carboxypénicilline:

- Ex: la **Ticarcilline**
- L'association Ticarcilline et acide clavulanique = Claventin (nom commercial)

- Uréidopénicilline:

- Ex: la **Pipéracilline**
- L'association Pipéracilline et Tazobactam (inhibiteur de β -lactamases) = Tazocilline
- La Tazocilline a un spectre très large et est injectée en IV pour les infections grave.

2. Céphèmes:

Le premier type de Céphèmes sont les Céphalosporines. On retrouve aussi le groupe des Céphamycines. Structuellement, les Céphalosporines possède un **noyau céphème** composé d'un cycle β -lactame et d'un cycle dihydrothiazine.

Avec les Céphèmes on élargit encore plus le spectre d'antibiotiques. Il existe différents types de Céphalosporines, dites de différentes générations: C1G= Céphalosporine de 1ère génération.

- **C1G: Céfazoline**, Céfalotine, Céfalexine
 - Spectre:
 - Staphylocoques résistants à la pénicilline G et méti-S
 - Bacilles GRAM- non producteurs de β -lactamases
 - Streptocoques
 - Son indication principale est pour les bactériémies, les Staphylocoques méti-S, certaines endocardites et pour les antibioprophylaxies chirurgicales
- **C2G: Céfamandole**, Cefuroxime, et des Céphamycines comme la **Cefoxitine**
 - Spectre: pas beaucoup d'indications
- **C3G: Céfotaxime**, **Ceftazidime**, Ceftriaxone
 - Spectre:
 - Entérobactéries **SAUF DE GROUPE 3** (comme le *Pseudomonas aeruginosa* qui pose de gros problèmes en réanimation où seul le Ceftazidime est utilisé)
 - Bactéries GRAM- aérobies
 - Streptocoques
 - +/- Staphylocoques méti-S (ex: pneumocoques)
 - Méningites à pneumocoque, méningocoque, bactéries GRAM-
 - Pneumopathies graves en traitement probabiliste
 - Neutropénie fébrile de courte durée
 - Antibioprophylaxie chirurgicale
 - Résistance naturelle de tous les entérocoques du tube digestif
 - Administration en IV le plus souvent
 - Peu d'indications pour la voie orale hormis les pyélonéphrites aiguës documentées et en absence d'alternatives
- **C4G: Céfépime**
 - Voie IV
 - Spectre: Presque comme C3G mais couvrent en plus les *Pseudomonas* et les entérobactéries du groupe 3 (qui produisent des céphalosporinases)
- **C5G: Ceftobiprole**
- Céphalosporines avec inhibiteurs des β -lactamases

3. Pénèmes: les Carbapénèmes:

Au sein des pénèmes on retrouve les carbapénèmes: ce sont des molécules essentiellement données à l'hôpital dans des **indications contrôlées** pour limiter la sélection de bactéries résistantes. Ces molécules ont toutes un large spectre d'activité sauf pour l'Ertapénème qui n'a pas d'effet sur le *Pseudomonas aeruginosa*.

- Large spectre: **Imipénème**, Méropénème
- Pas de large spectre: Ertapénème

4. Monobactames:

Ex: Aztréonam

E) Glycopeptides et fosfomycines:

Les Glycopeptides empêchent la synthèse du peptidoglycane par fixation sur le résidu D-ala - D-ala empêchant l'action des PLP par **encombrement stérique**.

Ex: **Vancomycine**, Teicoplanine

Les Fosfomycines inhibent la synthèse du **précurseur** des peptidoglycanes par inhibition compétitive de la pyruvyl-transférase. Elle franchissent la membrane plasmique par un système de transport spécifique.

Ex: Fosfocine, Uridoz, Monuril

Ce sont des médicaments toxiques que l'on donne dans des conditions particulières: **UNIQUEMENT** en **monodose**, dans les infections urinaires basses (dont la cystite chez la femme traitée par Monuril)

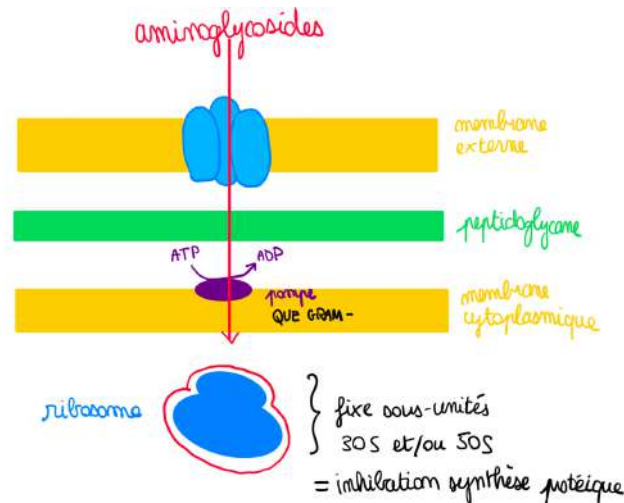
F) Aminoglycosides (ou aminosides):

Les aminoglycosides 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
- Puis la membrane cytoplasmique via des pompes présentes **UNIQUEMENT chez les bactéries GRAM-**

Les bactéries GRAM+ étant dépourvues de pompes sont naturellement résistantes à cette classe d'antibiotiques: effectivement, les aminoglycosides ne peuvent pas rentrer.

Les entéroCOQUES, étant des GRAM+, sont des bactéries **NATURELLEMENT résistantes** à cette classe d'antibiotiques.



La condition pour avoir un effet sur les GRAM+, c'est de coupler les Aminoglycosides avec des antibiotiques détruisant la membrane cytoplasmique, comme par exemple le **couplage Aminoglycoside-Amoxicilline**.

Ainsi les Aminoglycosides inhibent toutes les étapes de la synthèse protéique (initiation, élongation, terminaison). Ce sont des bactéries à activité dite **bactéricide rapide** et **concentration dépendante**.

Ex: Gentamicine, Amikacine, Streptomycine, Tobramycine

G) Cyclines:

Les Cyclines fixent de manière irréversible la sous-unité **30S** du ribosome, ce qui va bloquer la phase d'élongation de la synthèse protéique.

Leur activité est **bactériostatique**: elles empêchent les bactéries de pousser sans directement les tuer.

Ex: Minocycline, Doxycycline (Vibramycine) —> ces deux antibiotiques vont en particulier être utilisés lors d'infections intracellulaires

H) Macrolides, lincosamides, synergistines:

Ces antibiotiques se fixent à la sous-unité **50S** du ribosome et bloquent l'élongation également.

Macrolides et Lincosamides ont une activité **bactériostatique**. Synergistines (qui sont des associations de macrolides) ont une activité **bactéricide**.

Macrolides:

- À 14 atomes: (*je vous épargne les noms qui sont selon moi pas importants*)
- À 15 atomes:
- À 16 atomes:

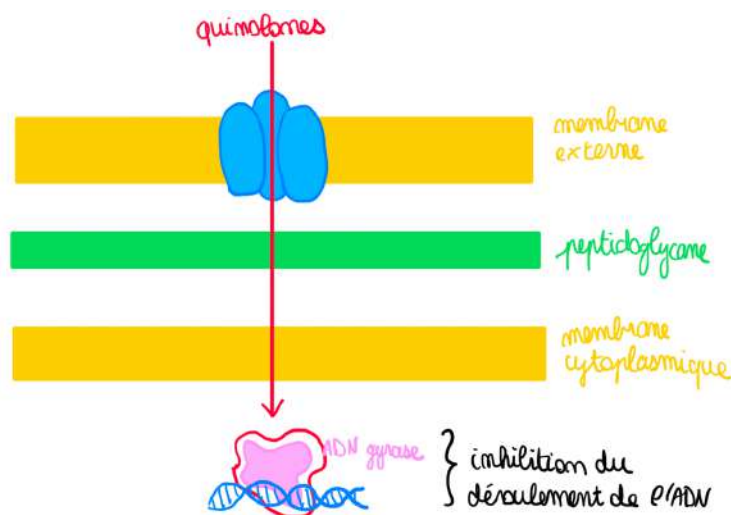
Les Lincosamides à retenir sont la **Lincomycine**, qui est utilisée en tant qu'anti-toxinique puisqu'elle bloque la production de toxines. La Lincomycine est indiquée contre le Streptocoque pyogène et le Staphylocoque aureus.

Les Synergistines à retenir sont la **Pristinamycine**, qui a une action sur les infections cutanées à staphylocoques. *Autres: Dalfopristine associé à la Quinupristine, et des Kétolides.*

I) 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 son surenroulement. En se fixant sur la gyrase les Quinolones induisent la fragmentation de l'ADN, ce qui provoque la mort de la bactérie.



Il s'agit donc d'une classe 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 il existe le risque de sélectionner des bactéries résistantes, un risque proportionnel à la taille de l'inoculum bactérien.

Il existe 2 types de Quinolones:

- **Première génération:** Acide nalidixique (Négram), qui a été souvent utilisé dans les infections urinaires, Acide pipémidique (Pipram)

- **Seconde génération:** appelées **Fluoroquinolones**
 - Péfloxacin
 - Norfloxacin: contre les infections urinaires basses
 - Ofloxacin
 - Ciprofloxacin
 - Levofloxacin
 - Moxifloxacin: contre les infections tuberculeuses

Dédis:

- *dédi à Larry qui va dead ça à son épreuve de pompiers*
- *dédi à mon co-tut la meilleure team anti stress*
- *dédi à Vic et Auxou*
- *pas dédi au virus et à la bactérie qui se sont alliés pour me tuer*
- *dédi aux antidouleurs à l'opium (je déconne (je déconne pas))*
- *dédi à mon blond sans qui j'aurais pas tenu*
- *dédi à l'OM (oui j'ai un couteau sous la gorge)*

Cefoxitine

Cefotaxime
Ceftriaxone
Ceftazidime
Céfazoline
Céfalexine

