

ANTIBIOTIQUES I

DEFINITIONS, CLASSIFICATION, MODES D'ACTION.

I. Les Antibiotiques

Du grec anti : « contre », et bios : « la vie »

Un antibiotique est une molécule chimique, d'origine **naturelle** (pour la **majeure partie**: plantes, bactéries, champignons,..) ou **synthétique**, qui détruit ou bloque la croissance des bactéries et possède une **toxicité sélective** contre la bactérie et non contre l'hôte. Ils s'opposent aux antiseptiques.

Un antiseptique c'est un **tue tout**. *Antiseptique : utilisation locale uniquement. Il a pour fonction de tuer un maximum de germes de manière non sélective.*

- L'antibiotique doit être le plus toxique possible pour la bactérie visée, le moins toxique possible pour l'organisme hébergeant la bactérie.
- **S'il inhibe la multiplication bactérienne, il est bactériostatique**
- **S'il provoque la mort de la bactérie, il est bactéricide**

Origine des antibiotiques :

- Certains antibiotiques sont **d'origine biologique** (c'est le cas du premier antibiotique découvert). Ils sont produits par des bactéries ou champignons. Par exemple, la Pénicilline G est extraite de *Penicillium notatum* et Tobramycine de *Streptomyces griseus* (bacille Gram -). Il faut 10 ans entre la découverte de l'antibiotique et son application à l'homme.
- D'autres antibiotiques sont **d'origine chimique**.
- Leur **mécanisme d'action**, au niveau de certaines structures bactériennes ou dans diverses réactions du métabolisme bactérien, se fait à un niveau précis : **le site d'action**.

II. Spectre d'activité

- C'est la liste des espèces sur lesquelles l'antibiotique agit. Il existe des antibiotiques à spectre étroit (agissent sur peu de bactéries → exemple de la Pénicilline G qui n'agit que sur les streptocoques, les méningocoques et l'agent de la syphilis) et des antibiotiques à spectre large (agissent sur la quasi-totalité des bactéries).

III. Répartition des bactéries

- La répartition des bactéries se fait en 4 classes :
 - **les espèces sensibles** (résistance < 10%)
 - **les espèces modérément sensibles** (l'antibiotique est modérément actif in vitro) ex : *Haemophilus influenzae* est modérément sensible à l'érythro.
 - **les espèces inconstamment sensibles** (le taux de résistance est compris entre 10 et 50%)
 - **les espèces résistantes** (résistance >50%).

• Le premier antibiotique découvert fut la pénicilline G en 1942. A partir de 1945, les antibiotiques ont modifié de façon radicale le pronostic de certaines maladies infectieuses (comme la méningite bactérienne) qui jusque là étaient mortelles.

HISTORIQUE DES ANTIBIOTIQUES ; Depuis l'Antiquité, on a pu recourir empiriquement à des moisissures se développant sur le pain, le soja...

Plus récemment, à partir des années 1850, on a longtemps tâtonné, et on a commencé à se rendre compte qu'on pouvait guérir le mal par le mal, en introduisant une bactérie chez une personne infectée, la bactérie introduite guérissant la première infection: c'est la **compétition bactérienne**.

En 1877, Pasteur a trouvé qu'en injectant à des rats de l'anthrax et diverses bactéries du sol, ils ne faisaient pas la maladie du charbon.

En 1885, on a réussi à traiter une tuberculose en pulvérisant du *Bacterium termo*. (*Arnaldo Cantani*)

En 1887, en injectant de streptocoques à des animaux, qui protègent du choléra. (*Rudolf Emmerich*)

En 1928 : la pénicilline découverte par Fleming, active contre les staphylocoques dorés. Cependant il a fallu une vingtaine d'année pour l'utiliser.

En 1932, Prontosil®, un **sulfamide**, premier antibiotique de synthèse à être passé sur le marché.

En 1939, tyrothricine : 1er antibiotique commercialisé en application locale.

Utilisation locale des ATB surtout pendant la 2^{de} Guerre Mondiale pour guérir les blessures et les ulcères (éviter la gangrène), et expansion totale des ATB après la guerre (ATB de synthèse ou naturelle).

– 1944, streptomycine

– 1952, érythromycine

– 1956, vancomycine

– 1962, quinolones

– 1980, fluoroquinolones

– 2000, le Linezolid®

Au début on a découvert une multitude d'antibiotiques mais depuis la **RECHERCHE s'est ralentie**, on améliore plutôt des molécules déjà existantes.

Ce qu'il faut retenir c'est qu'au siècle dernier avec l'invention et la commercialisation des différents antibiotiques, on a gagné en moyenne pour l'être humain **15 ans d'espérance de vie supplémentaire**.

- Mais l'utilisation parfois excessive des antibiotiques a des conséquences : apparition de résistances de plus en plus fréquentes chez les bactéries qui échangent divers gènes de résistance.

CLASSIFICATION DES ANTIBIOTIQUES

I. Principales familles

1.1 Les β lactamines

Leurs molécules comportent un noyau commun : le **cycle β lactame**. Elles diffèrent les unes des autres par les chaînes latérales :

Noyau β lactame + cycle thiazolidine = acide-6-amino-pénicillamique des **Pénicillines**

Noyau β lactame + cycle dihydrothiazine = acide-7-amino-céphalosporanique des **Céphalosporines**

1.1.1 Les Pénicillines

- **La Pénicilline G** et ses dérivés agissent sur :

- cocci à gram + (excepté les staphylocoques producteurs de pénicillinase et les entérocoques)
- cocci à gram –
- pasteurelles, tréponèmes, la plupart des bactéries anaérobies.
- spectre étroit

- **La Pénicilline A ou aminopénicillines** (ampicilline, amoxicilline)

Action élargie sur les entérocoques et certains bacilles gram – (haemophilus, colibacille, proteus, salmonelles, shigelles)

Spectre large

On l'a ensuite associé à l'ac clavulanique (inhibiteur des β lactamase) pour lutter contre les formes résistantes (amoxicilline + acide clavulanique = augmentin)

- **La Pénicilline M** (méthicilline, oxacilline, cloxacilline)

Anti-staphylococcique majeur

Agit sur les staphylocoques producteurs de pénicillinase.

Dans 90% des cas, le staphylocoque doré produit de la pénicillinase, on utilisera donc de la Pénicilline M.

Par exemple, ticarcilline + acide clavulanique qui possède un spectre large et agit sur les bactéries pouvant sécréter de la pénicillinase.

1.1.2 Les Céphalosporines

Classées en **4 générations**, selon leur activité antibactérienne

Première génération C1G: céphalotine, céfazoline...

Associent les avantages des pénicillines A et M. Inactives sur *P. aeruginosa*

Deuxième génération C2G: céfamandole, céfuroxime...

Relative résistance aux céphalosporinases. Inactives sur *P. aeruginosa*

Troisième génération C3G: céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime (activité anti-pyocyanique), cefsulodine,

Quatrième génération C4G ; céfépime, cefpirome...

Résistance accrue aux céphalosporinases. Certaines C3 ont une activité sur *P. aeruginosa*. Elles sont aussi plus résistantes aux β lactamases

Leur spectre est large.

Classe	DCI
Bêtalactamines	
Pénicillines	G : benzylpénicilline (et forme retard)V : phénoxyéthylpénicilline M : cloxacilline, oxacilline A : amoxicilline, ampicilline Carboxypénicillines : ticarcilline Urédopénicillines : pipéracilline Apparenté : pivmécillinam Témocilline
Inhibiteurs de bêtalactamases	Acide clavulanique, tazobactam - amoxicilline + acide clavulanique - ticarcilline + acide clavulanique - pipéracilline + tazobactam - ceftolozane + tazobactam
Céphalosporines	1 ^{re} génération : céfador, céfadroxil, céfatrizine, céfalexine, céfazoline 2 ^e génération : céfamandole, céfuroxime 3 ^e génération (injectable) : céfotaxime, ceftazidime, ceftriaxone 3 ^e génération (orale) : céfixime, cefpodoxime, céfotiam, ceftazidime-avibactam 4 ^e génération : céfépime Autres céphalosporines : ceftobiprole, ceftaroline, ceftolozane + tazobactam
Céphamycine	Céfoxitine
Carbapénèmes	Imipénem, ertapénem, méropénem
Monobactame	Aztréonam
Glycopeptides	
Vancomycine, teicoplanine, télavancine (AMM européenne)	
Polypeptides	
Polymyxines	Polymyxine B, colistine (polymyxine E)
Lipopeptides	Daptomycine
Quinolones	
Quinolones 1 ^{re} génération	Acide pipémidique, fluméquine
Fluoroquinolones	Norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine, loméfloxacine
Rifamycines	
Rifampicine, rifabutine	
Sulfamide	
Sulfaméthoxazole - triméthoprime	
Nitro-imidazolés	
Métronidazole, ornidazole	
Aminosides	
Tobramycine, gentamicine, amikacine	
Tétracyclines	
Cyclines	Minocycline, doxycycline
Glycylcyclines	Tigécycline
MLSK : macrolides, lincosamides, synergistines, kétolides	
Macrolides	Érythromycine, azithromycine, clarithromycine, josamycine, roxithromycine, spiramycine
Lincosamides	Clindamycine, lincomycine
Synergistine - Streptogramine	Pristinamycine
Kétolide	Télithromycine
Oxazolidinones	
Linézolide, tédizolide	
Phénicolé	
Thiamphénicol	
Divers	
Acide fusidique, fosfomycine, nitrofurantoïne	

1.2 Les aminosides

- Streptomycine : utilisé pour le traitement de la tuberculose

- Leur spectre est large (exception sur les streptocoques et les germes anaérobies) : cocci à gram +, bacilles à gram + et -, mycobactéries.
- Streptomycine, gentamycine, tobramycine, amikacine : toxicité rénale et auditive +++.

1.3 Les tétracyclines

- Tétracycline, doxycycline, minocycline, tigécycline
- Leur spectre est large, bactéries gram + et -, mycoplasmes, rickettsies, chlamydiae (bonne diffusion intracellulaire)
- Elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 8 ans.

1.4 Les macrolides et apparentés (MLS)

- Macrolides : érythromycine...
- Lincosamides : lincomycine...
- Synergistines : pristinamycine...

1.5 Les quinolones

-Quinolones : acide nalidixique...

Leur spectre est étroit : bactéries à gram –

Utilisables dans le cas d'infections locales, urinaires essentiellement

-Fluoroquinolones : ofloxacin, ciprofloxacine, moxifloxacine,.

Leur spectre est large : staphylocoques, bacilles à gram -, chlamydiae, légionnelles, mycoplasmes et pneumocoque pour lévofloxacine, moxifloxacine, gatifloxacine

Elles sont utilisées dans les infections systémiques.

La diffusion tissulaire est bonne.

Elles sont contre-indiquées chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 15 ans.

1.6 Les rifamycines

Rifamycine (voie locale), rifampicine : ils agissent sur les cocci à gram + et -, les brucelles et les bacilles de la tuberculose et de la lèpre.

Antituberculeux et anti-staphylocoque

1.7 Les phénicolés et dérivés

- Chloramphénicol, thiamphénicol (ils ne sont plus beaucoup utilisés)
- Leur spectre est large, mais ils possèdent une toxicité hématologique.

1.8 Les sulfamides et pyrimidines

- Pour les infections générales : sulfadiazine, sulfamoxole, sulfafurazole
- Pour les infections urinaires : sulfaméthoxazole, sulfaméthizol
- Pour les infections intestinales : sulfaguanidine, salazosulfapyridine

Association sulfamide – diaminopyrimidine (triméthoprime) : sulfaméthoxazole – triméthoprime (cotrimoxazole = Bactrim®)

1.9 Les polymyxines

- Ils sont peu utilisés en traitement car ils diffusent mal
- Mais servent de caractère d'identification des bactéries

II Divers types d'antibiotiques

2.1 Les glycopeptides

Ex : vancomycine, teicoplanine...

Agissent sur les bactéries à Gram +

Ils sont utilisés en 2ème intention et s'il y a une résistance à la pénicilline M

2.2 Les Linézolides

Agissent sur les bactéries à Gram + (ex : staphylocoque, streptocoque)

Ils sont utilisés en 2ème intention car extrêmement coûteux

Le traitement par ce type d'antibiotiques ne doit pas excéder 1 mois, car il présente une toxicité hématologique

2.3 Les daptomycines

Agissent sur les bactéries à Gram+

Utilisés en 2ème intention

2.4 Les furanes

Utilisé pour les infections urinaires basses

2.5 Les fosfomycines

Spectre large

Ne pas les utiliser en monothérapie

- 2.6 Les antituberculeux

Ils possèdent une grande spécificité

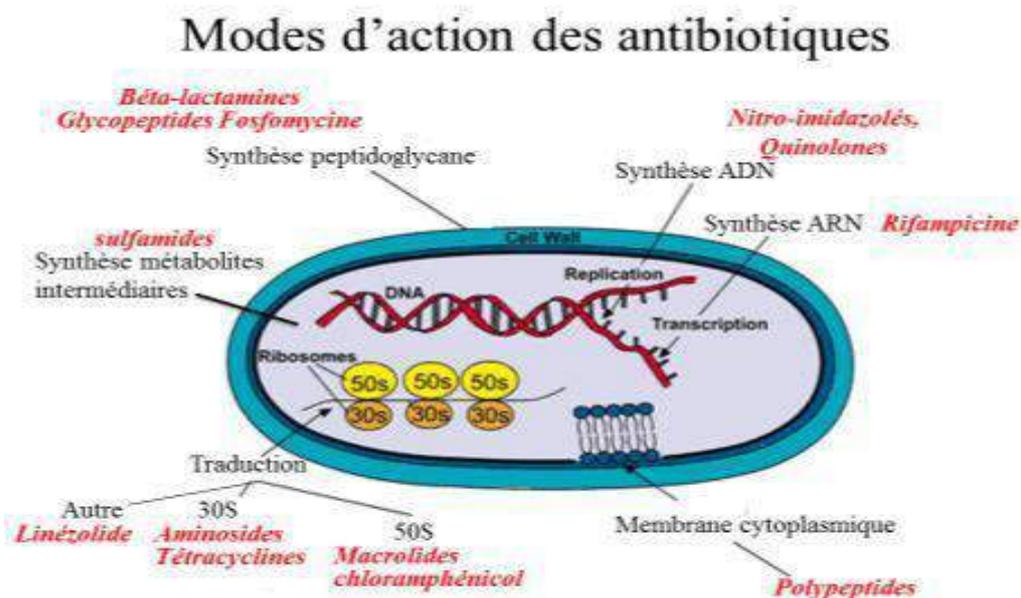
Ex : Rifampicine, isoniazide, éthambutol, pyrazinamide, éthionamide, streptomycine, kanamycine.

Remarque : avec le développement actuel des médicaments génériques, les médecins utilisent désormais la **Dénomination Commune Internationale (DCI)** pour désigner les antibiotiques, et non plus leur nom commercial

→ On ne dit pas Clamoxyl® mais amoxicilline...

2. Modes d'action des ATBs

Les ATBs vont agir à des moments clés de la vie bactérienne.



!

Les ATB agissent par exemple : Chez les **Bétalactamines**: ça va agir sur la **synthèse du peptidoglycane** comme les glycopeptides et les fosfomycines. Pas de peptidoglycane = pas de bactérie car la membrane est désorganisée. Ils sont **bactéricides**.

- Polypeptides: **détruisent/désorganisent la membrane cytoplasmique**, peu utilisés car toxiques pour l'audition.

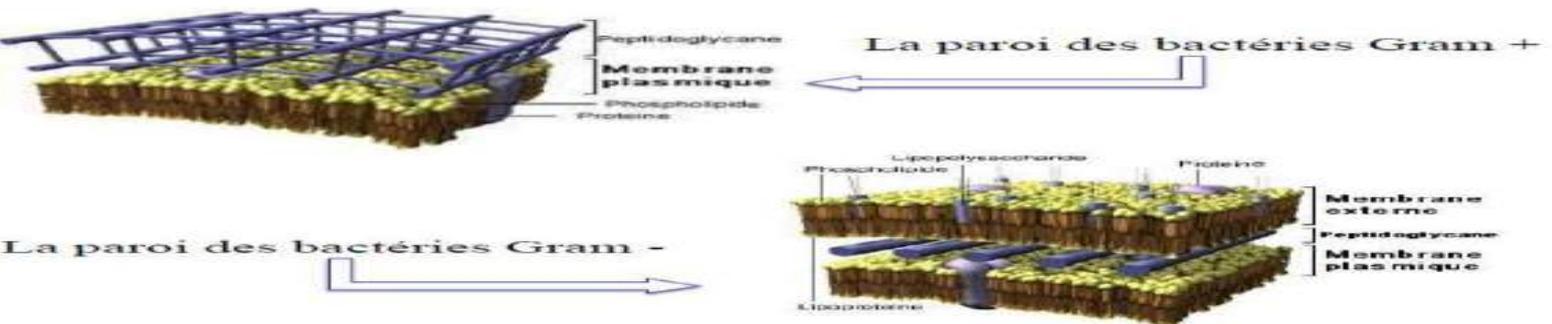
- Nitro-imidazoles, **quinolones** (grandes familles largement prescrites en pratique de ville) : **synthèse de l'ADN**.

- Rifampicine: **synthèse ARN**, ATB utilisé contre la tuberculose entre autres.

-Linézolides, aminosides, tétracyclines, macrolides, chloramphénicol: **action sur la traduction**. Ils ne sont que **bactériostatiques**, même si on agit sur la traduction à un moment, on ne tue pas la bactérie, elle n'arrive plus à synthétiser ses protéines mais cela ne la tue pas.

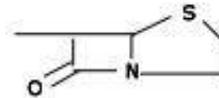
- Sulfamides : **synthèse des métabolites intermédiaires**.

I Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne



1.1 Les β lactamines

• Leur site d'action correspond aux **PLP** (protéines de liaison à la pénicilline). Les PLP sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (les 3 ordres de PLP sont : transglycosidase, transpeptidase, carboxypeptidase). La liaison PLP- β lactamine est due à une **analogie de structure entre l'acyl-D alanyl-D alanine et le noyau β lactame**. *cycle β lactame = cycle commun*



• Le nombre de PLP est variable en fonction des espèces bactériennes. Leur PM varie de 30 000 à 120 000 Da.

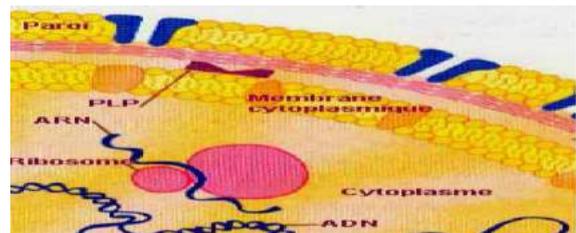
• L'accès des antibiotiques vers les PLP est plus facile chez les bactéries à gram + (majorité de peptidoglycane) que chez les bactéries à gram - (doivent franchir la membrane externe par les porines)

Les conditions nécessaires à l'action des β lactamines sont :

- pénétrer à travers la membrane externe par les porines, traverser le peptidoglycane
- traverser l'espace périplasmique sans être inactivées par les β lactamases qui peuvent y exister
- se lier avec les PLP ce qui entraîne un arrêt de la synthèse pariétale
- Intervention possible d'autolysines \rightarrow lyse bactérienne

Les β lactamines sont des antibiotiques bactéricides.

Paroi d'un bacille à gram - :



La fixation d'une β lactamine sur une PLP a pour conséquence 3 effets morphologiques :

- formation de filaments (due à PLP3) (c'est la 1^{ère} étape avant la destruction)
- formation de formes globulaires (PLP2)
- formation de sphéroplastes (absence de forme car elles ont perdu leur paroi).

1.2 La fosfomycine

- Peu utilisé
- Utilisé en association avec d'autres antibiotiques
- Elle agit au début de la synthèse du peptidoglycane par **inhibition de la pyruvyltransférase** (enzyme de la synthèse de l'acide N-acétylmuramique).
- L'inhibition se fait par analogie de structure de la fosfomycine avec le substrat naturel de l'enzyme, le glycérophosphate
- C'est un **antibiotique bactéricide**

1.3 Les glycopeptides

- Ils agissent sur les bactéries à gram + : Vancomycine (glycopeptide proprement dit), teicoplanine (lipoglycopeptide)
- Ces antibiotiques se fixent sur le dipeptide D-ala-D-ala et **inhibent**, par encombrement stérique (ce sont des grosses molécules), les **transglycosidases** et les **transpeptidases**. Cela provoque un blocage de l'élongation du peptidoglycane.
- Ce sont des **antibiotiques bactéricides**, inactifs sur les bactéries à gram – (leur taille est trop importante pour passer les porines)
- Utilisé en association car actifs au bout de 48h seulement : l'autre antibiotique doit être actif pendant les 48 premières heures.

II Les antibiotiques actifs sur la synthèse des protéines

- La synthèse des protéines : c'est la transcription et la traduction de parties spécifiques pour former des protéines
 - **La transcription** : ADN copié en ARN messager
 - **La traduction** : l'ARN_m entre en contact avec l'ARN_t qui apporte les acides aminés nécessaires à la synthèse du polypeptide.
 - **Les ribosomes procaryotes** :
 - **sous-unité lourde 50S** comportant les ARN ribosomiaux 5S et 23S
 - **sous-unité légère 30S** intégrant l'ARN 16S
- Un certain nombre d'antibiotiques agissent en interférant avec la synthèse des protéines au niveau des ribosomes 30S ou 50S et ce au niveau de l'une des 3 étapes de la traduction : initiation, élongation, terminaison.

2.1 Les aminosides

- Leur **fixation sur le ribosome 30S** entraîne un changement morphologique du ribosome et une altération de toutes les étapes de la synthèse protéique normale. Cela provoque des **erreurs de lecture** et donc une **synthèse de protéines anormales** qui vont être intégrées dans la membrane cytoplasmique. Il y a alors perte de l'intégrité de cette membrane, ce qui permet une augmentation de la pénétration des aminosides dans les bactéries.
- Ils possèdent une **bactéricidie rapide et profonde** car ils entraînent un arrêt de la synthèse protéique et la perte de l'intégrité membranaire.

→ Streptomycine (toxicité auditive importante), gentamycine...

2.2 Les tétracyclines

- Leur **fixation sur la sous-unité 30S du ribosome** entraîne une inhibition de la phase d'élongation en empêchant la fixation de nouveaux complexes acide aminé-ARN_t sur le ribosome.
- Ce sont **des antibiotiques bactériostatiques**. Elles empêchent la multiplication des bactéries sans les tuer. Les défenses immunitaires se chargent de tuer les bactéries présentes.

2.3 Les phénicolés

- Leur **fixation sur la sous-unité 50S du ribosome** entraîne une inhibition de la phase d'élongation.

2.4 Les macrolides et apparentés (MLS)

- Macrolides, lincosamides, streptogramines (pristinamycine, synergistine)
- Leur **fixation sur la sous-unité 50S du ribosome** entraîne une inhibition de la phase d'élongation.

2.5 Linézolide

- Antibiotique à part, n'appartenant à aucune catégorie d'antibiotique
- Il agit uniquement sur les bactéries à gram + (staphylocoques et streptocoques résistants aux autres antibiotiques).
- Leur **fixation sur la sous-unité 50S du ribosome** entraîne une inhibition de la phase d'initiation.

2.6 Acide fusidique

- Spécifique des cocci à Gram + (essentiellement le staphylocoque), il entraîne facilement des résistances.
- Leur **fixation sur le facteur d'élongation EF-G** entraîne une inhibition de la fixation des acide aminé-ARN_t.

III Antibiotiques actifs sur la synthèse des acides nucléiques

3.1 Les Rifamycines

- Anti-staphylocoque et anti-tuberculonique
- Ils inhibent l'ARN polymérase-ADN dépendante, ce qui entraîne un blocage de la transcription de l'ADN en différents ARN.

3.2 Les nitroimidazolés

- Anti-anaérobies stricts
- La fixation de leurs métabolites sur les bases de l'ADN entraîne une coupure des brins d'ADN (et donc la mort de la bactérie).

3.3 Les quinolones (+ fluoroquinolones)

- Elles provoquent une inhibition rapide de la synthèse d'ADN.

- Leurs cibles sont les **topoisomérases** (dont l'ADN gyrase et les topoisomérases IV) impliquées dans le surenroulement de l'hélice d'ADN.

IV Antibiotiques actifs sur les membranes

4.1 Les polymyxines

- Ce sont des antibiotiques polypeptidiques actifs uniquement sur les bacilles à gram – (sauf *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*)
- Peu utiles en clinique, ils permettent de différencier les Gram + des Gram – en laboratoire
- Ils ont pour **cible les membranes lipidiques** : membrane externe et membrane cytoplasmique.
- Ils désorganisent la membrane et **modifient sa perméabilité** par fuite dans le milieu extracellulaire de composants cytoplasmiques de faible PM.

→ Colistines, bacitracines...

4.2 La daptomycine

- C'est un antibiotique actif seulement sur les bactéries à gram +.
- Elle se lie à la membrane bactérienne uniquement en présence d'ions Ca²⁺. Cela entraîne une dépolarisation qui provoque la mort de la cellule.

V Action par inhibition compétitive

5.1 Les sulfamides

- Ce sont des analogues structuraux de l'acide para-amino benzoïque (PAB) (acide folique).
- Le sulfamide incorporé à la place du PAB inhibe la synthèse de l'acide folique par blocage de la dihydrofolate synthétase.

5.2 Le triméthoprime

- Il inhibe la dihydrofolate réductase

5.3 Le triméthoprime-sulfaméthoxazole

- Formé par association des sulfamides et de triméthoprime
- C'est un antibiotique très utilisé en clinique. Il concourt à la diminution des tétrahydrofolates et donc au trouble du métabolisme des purines et de certains acides aminés.
- Bactéricide, spectre très large, peut provoquer des allergies
- C'est le cotrimoxazole (Bactrim®).

11Fin.