

# **DIU stratégies thérapeutiques et préventives en pathologie infectieuse**

Familles d'antibiotiques : classification, relation  
structure activité, mode d'action, spectre d'activité

**Pr. Laurent DORTET**

CNR Résistance aux Antibiotiques  
CHU Bicêtre, service de Bactériologie-Hygiène

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

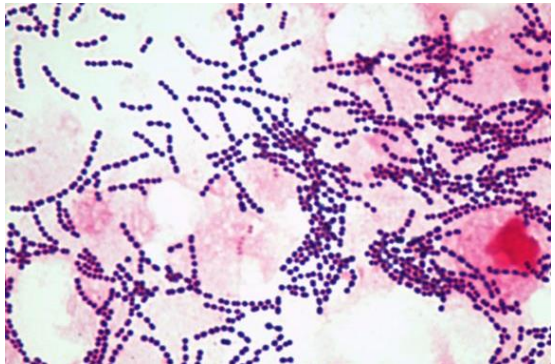
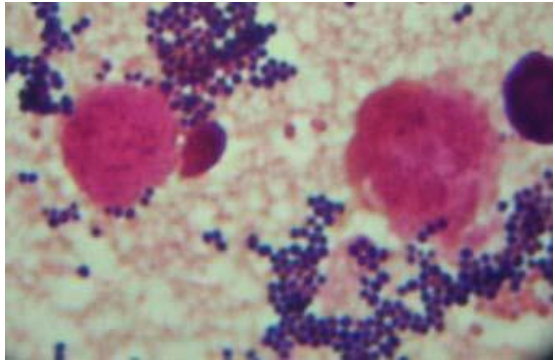
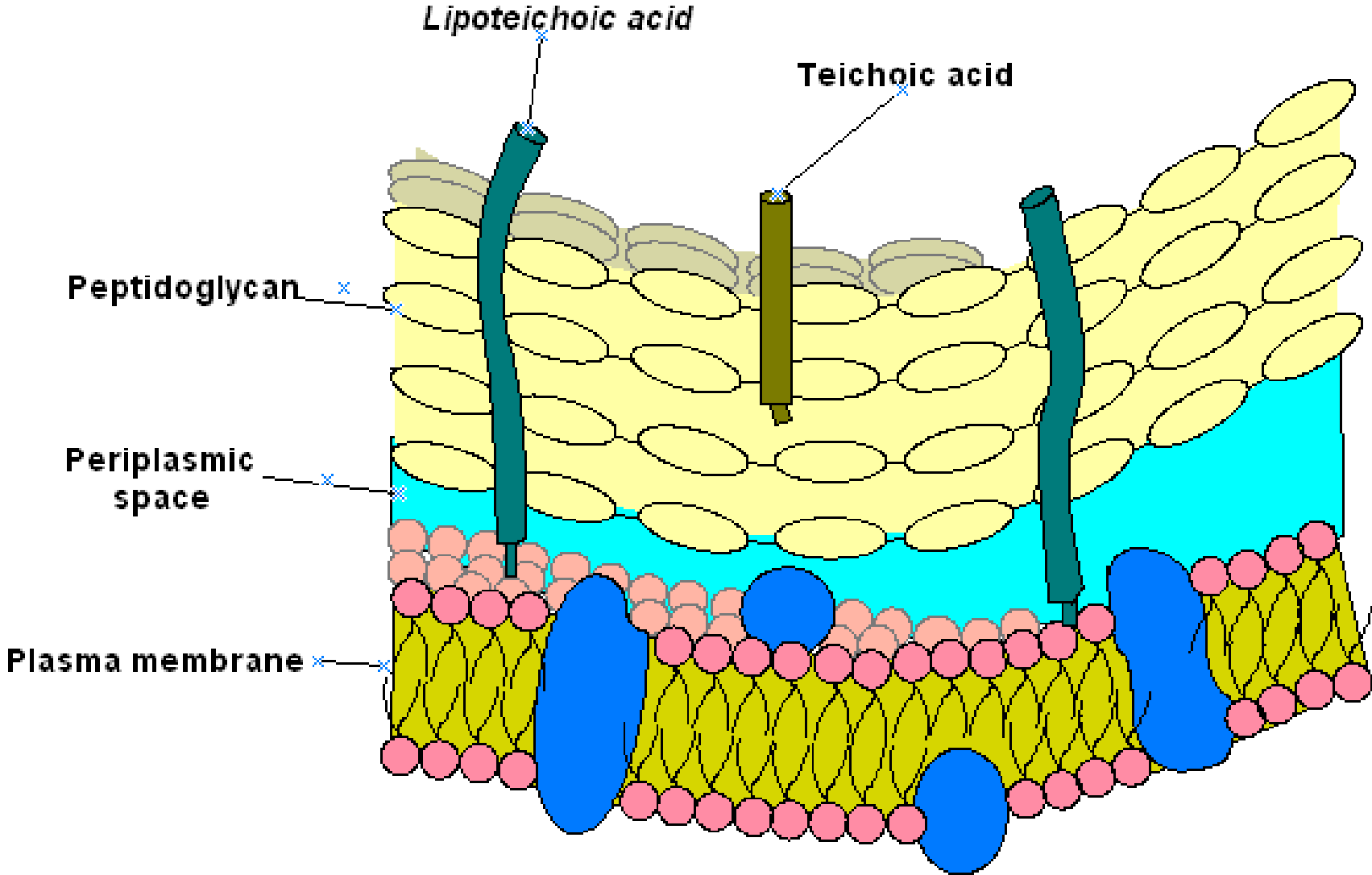
### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprime
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

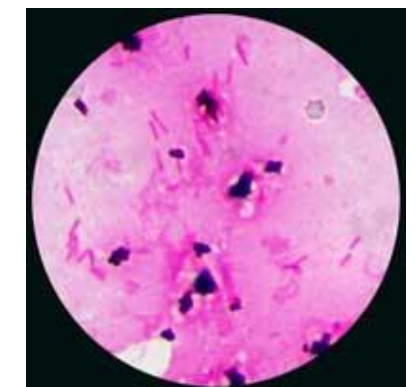
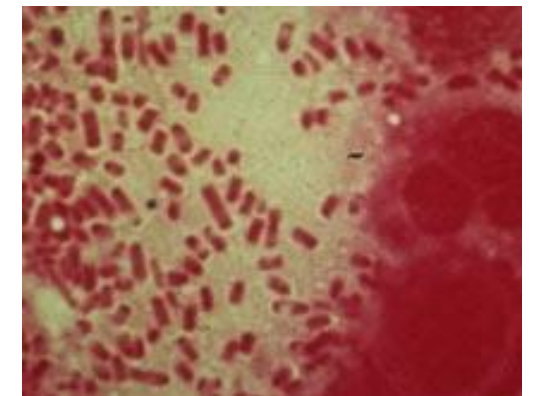
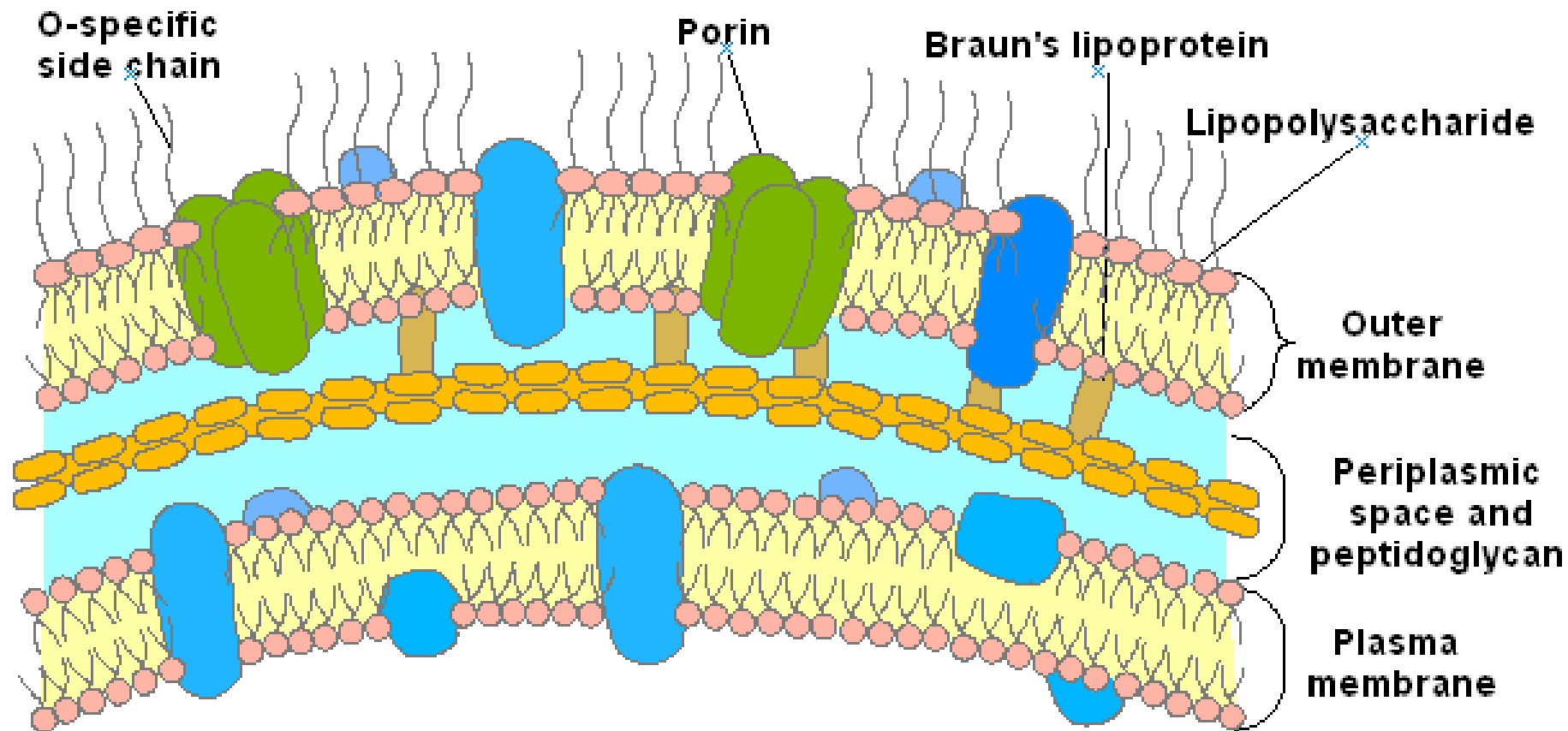
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Paroi d'une bactérie Gram +



# Paroi d'une bactérie Gram -



# Coloration de Gram

La coloration de Gram mise au point en 1884

- 1) Les bactéries sont colorées en **violet** par un colorant basique tel que le violet de gentiane qui se fixe sur des **composants cytoplasmiques** puis par une solution de lugol (mordantage).
- 2) Temps de différenciation, les bactéries sont soumises à l'action de l'**alcool** ou d'un mélange alcool + acétone :
  - **Gram négatif, la paroi, riche en lipides, laisse passer l'alcool**  
⇒ décolore le cytoplasme
  - **Gram positif, la paroi constitue une barrière imperméable à l'alcool** ⇒ cytoplasme reste coloré en violet
- 3) **Recoloration à la fuchsine** ou à la safranine.



Hans Christian Joachim GRAM  
1853 - 1938  
Médecin, bactériologiste et  
pharmacien danois

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

2.1.1  $\beta$ -lactamines

2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides

2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

2.2.1 Aminosides

2.2.2 Macrolides

2.2.3 Cyclines

2.2.4 Chloramphénicol

2.2.5 Acide fusidique

2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

2.3.1 Quinolones

2.3.2 Rifampicine

2.3.3 Sulfamides et triméthoprim

2.3.4 5-nitro-imidazolés

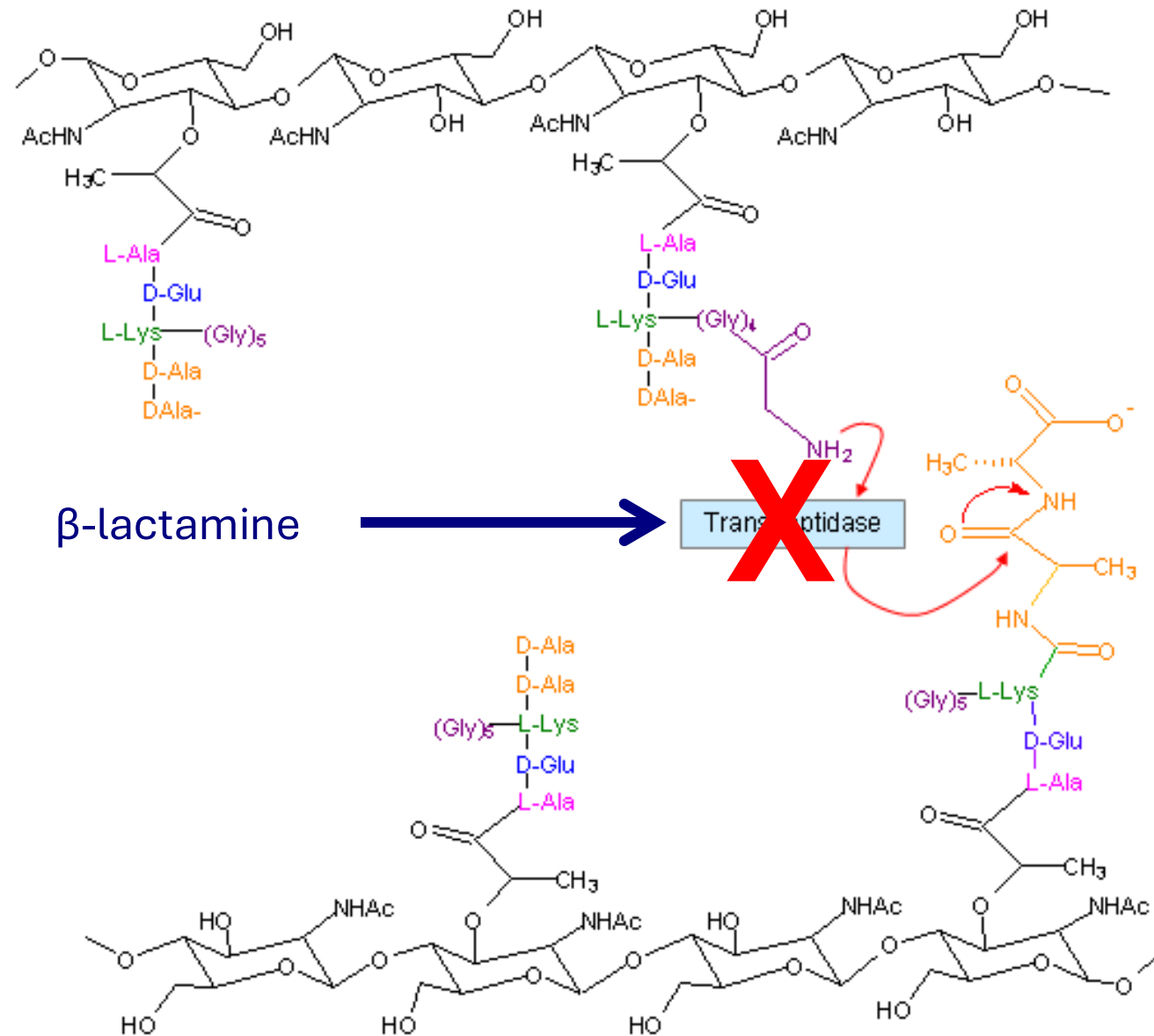
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

2.4.1 Polymyxines

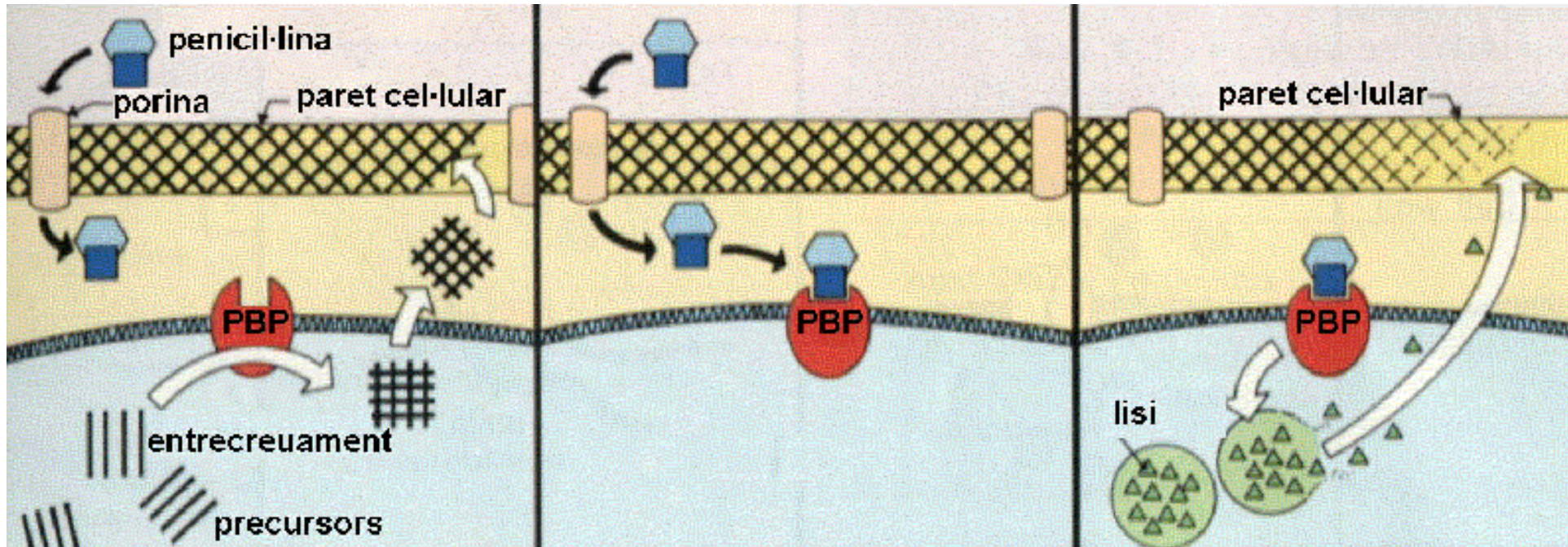
2.4.2 Lipopeptides



# Inhibition de l'étape de transpeptidation



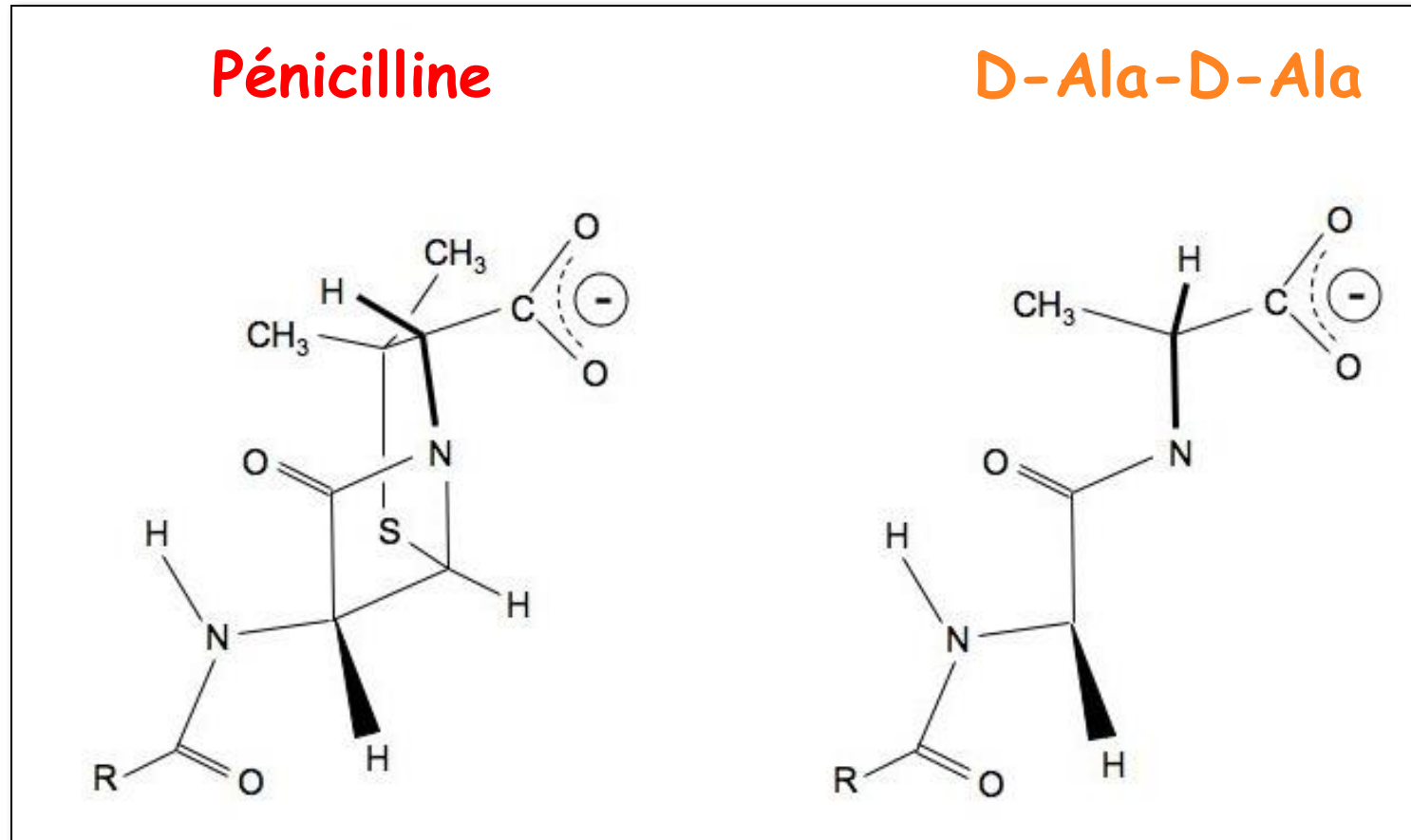
# $\beta$ -lactamines – Cible : Protéines liant les pénicillines (PLPs)



- ✓ Les **PLPs** (cibles des  $\beta$ -lactamines) sont des **DD-peptidases (transpeptidation)** capable de fixer les  **$\beta$ -lactamines de façon covalente**
- ✓ Les PLPs représentent 1% des protéines membranaires
- ✓ On les retrouve chez toutes les bactéries qui synthétisent du peptidoglycane (pas les intracellulaires obligatoire : *Mycoplasma*, *Chlamydia*)

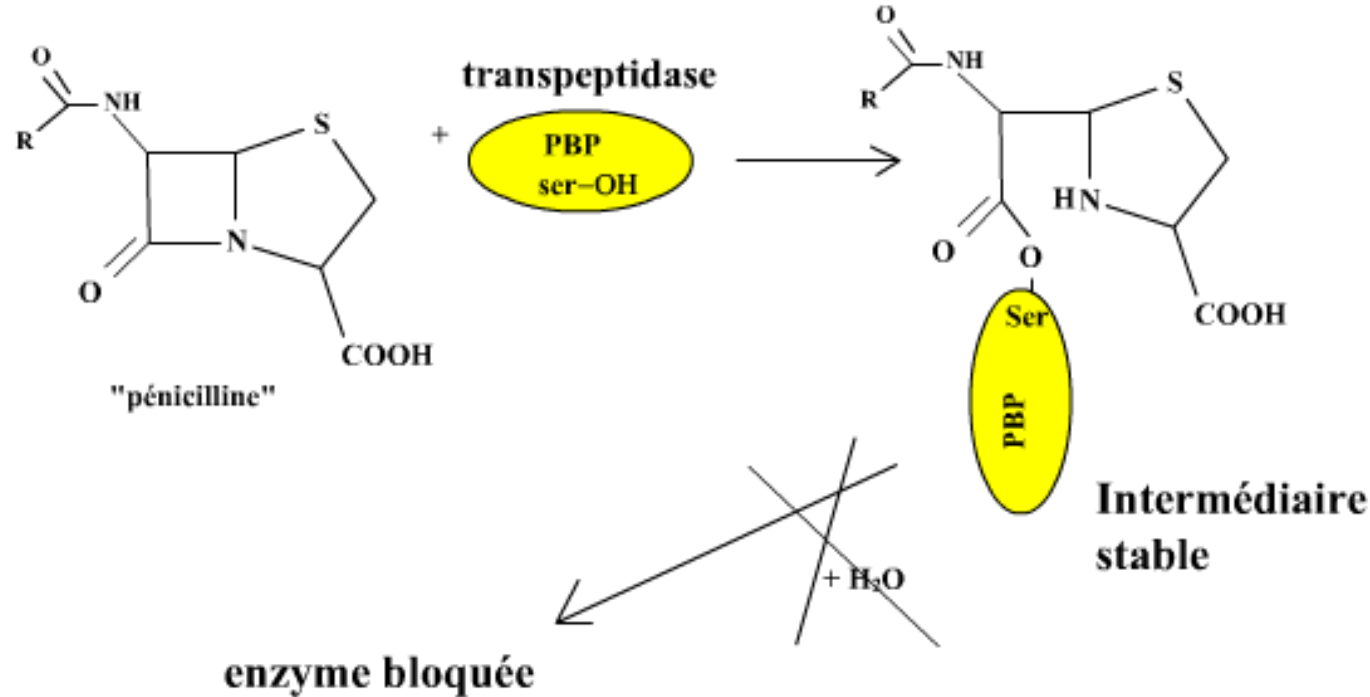
# Analogie $\beta$ -lactamines – précurseur du peptidoglycane

Analogie de structure entre le noyau  $\beta$ -lactame et le résidu D-Ala-D-Ala : **Substrat suicide**



# Les différents types de PLPs

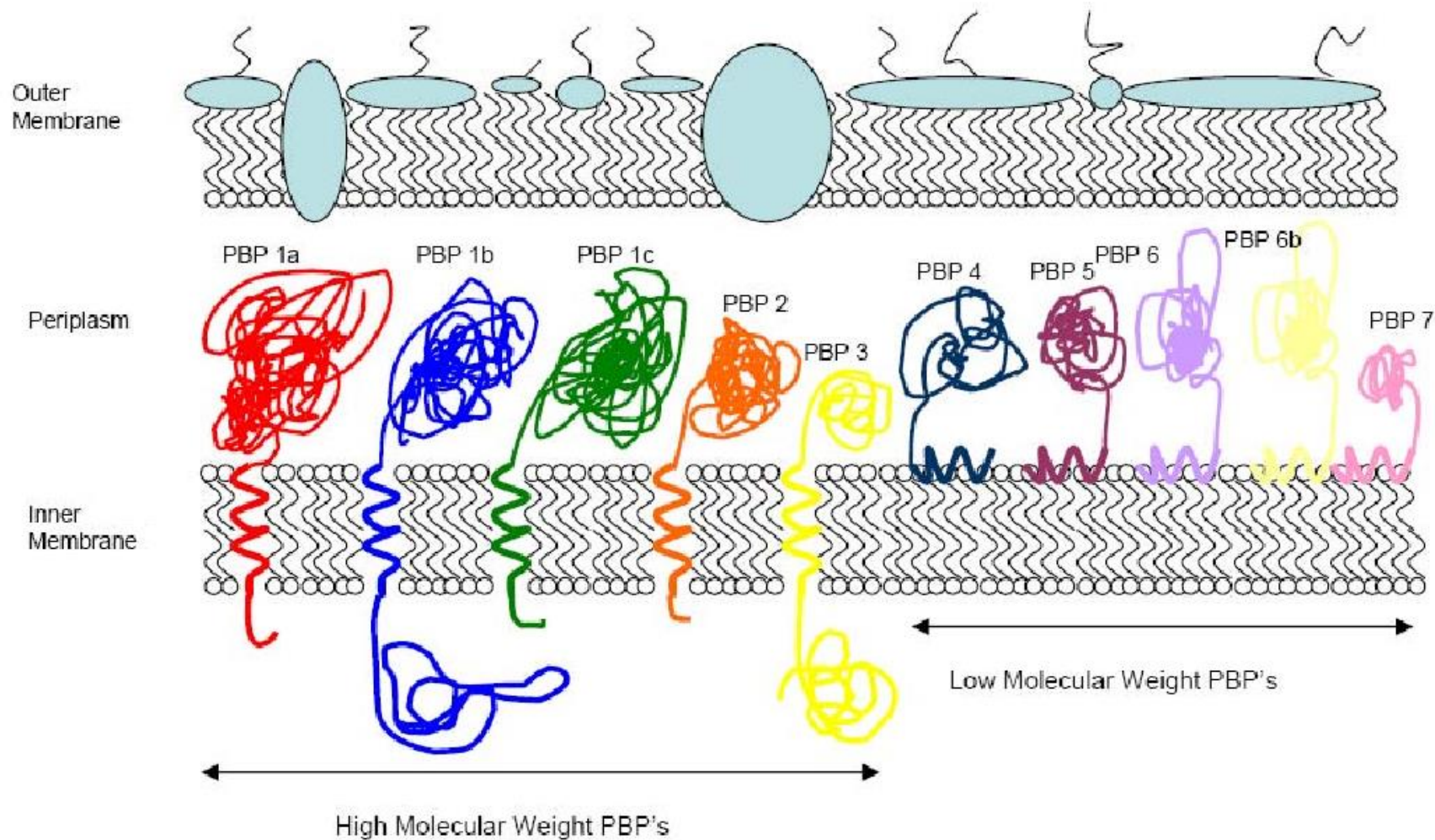
Les  $\beta$ -lactamines se lient au site actif des PLP pour former un complexe pré-covalent, puis le cycle  $\beta$ -lactame s'ouvre pour former une liaison covalent irréversible avec la sérine active de la poche catalytique des PLP.



**L'effet d'une  $\beta$ -lactamine dépend donc de son affinité pour les différentes PLPs.**

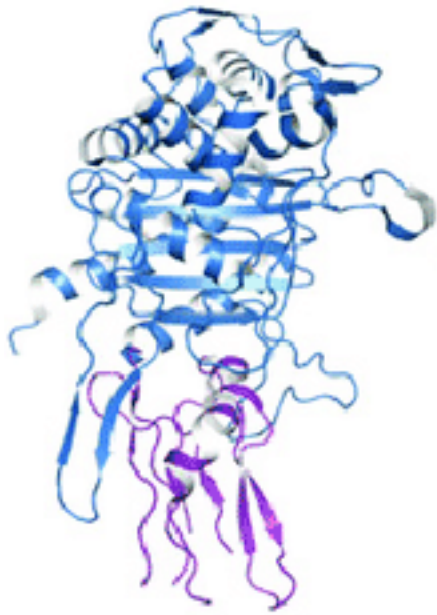
# Les différents types de PLPs chez *E. coli*

Le nombre et la nature des PLPs varient selon les espèces bactériennes considérées. Et l'affinité des différentes PLPs n'est pas la même pour toutes les  $\beta$ -lactamines.

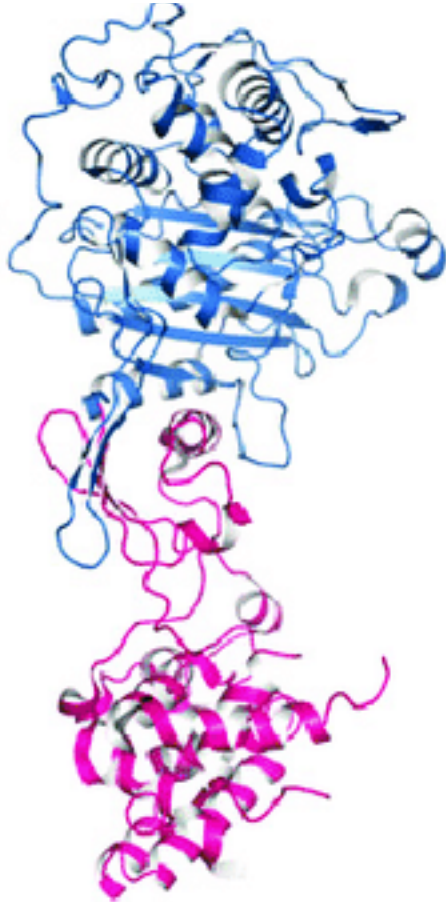


# Les différents types de PLPs de *Staphylococcus aureus*

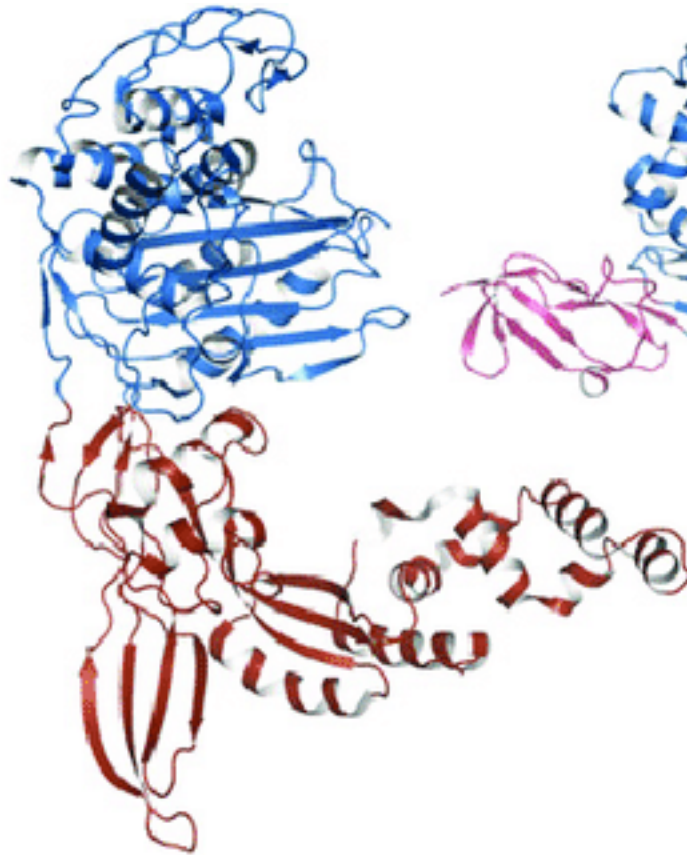
PLP1



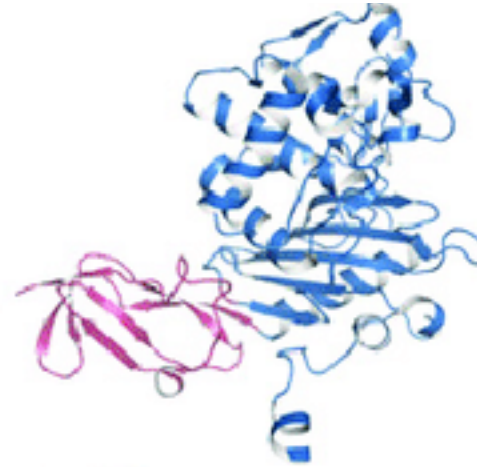
PLP2



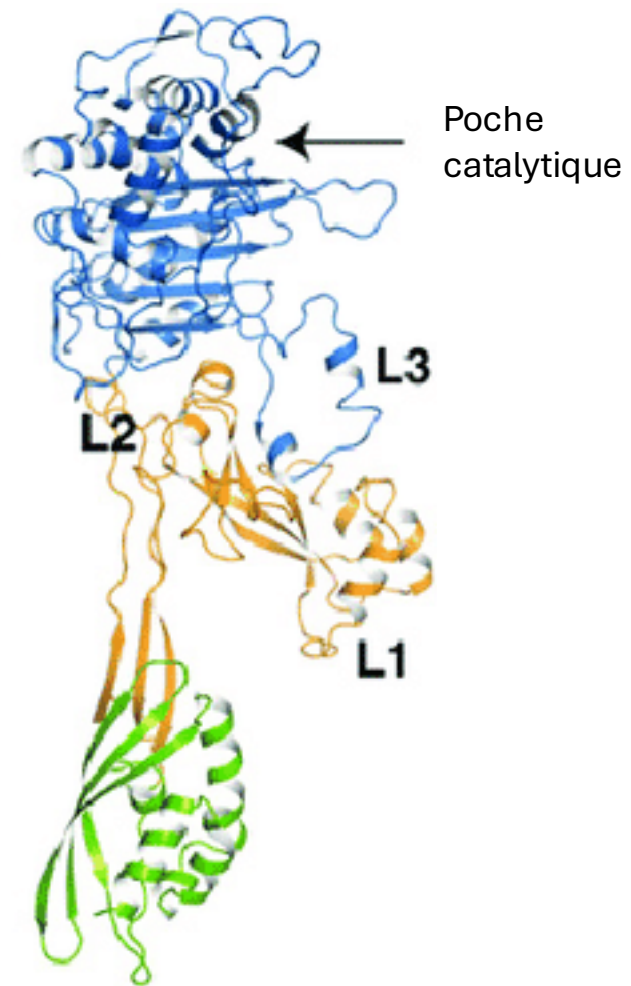
PLP3



PLP4



PLP2a



Transpeptidase domain

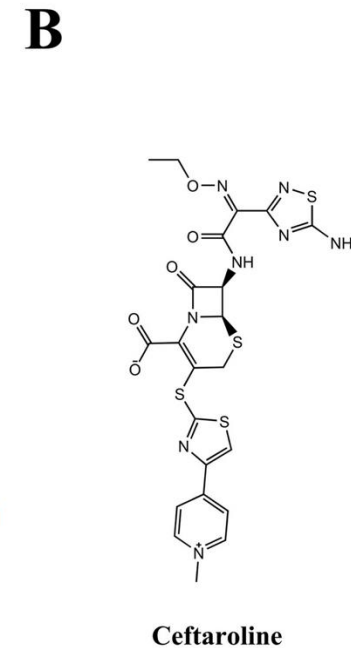
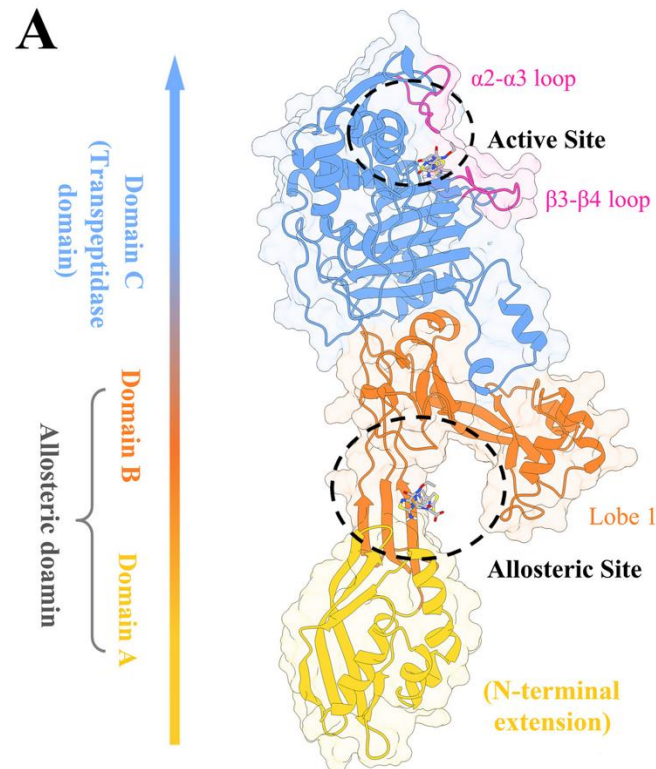
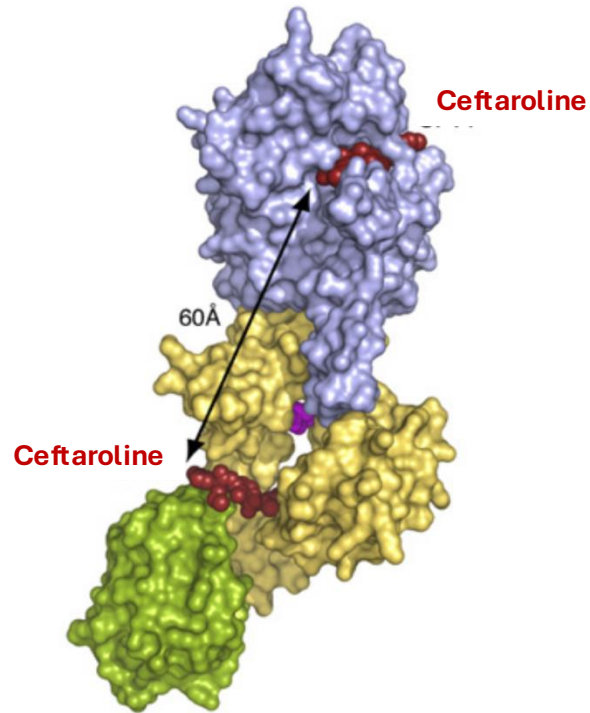
# Affinité des $\beta$ -lactamines pour les différentes PLPs

PLP	MW	Gène	Fonction	ATB avec une affinité importante
1A	92 kDa	<i>mrcA (ponA)</i>	Enzyme bifonctionnelle avec activité transglycosylase et transpeptidase. Synthèse du PG au niveau des zone de croissance du PG de la paroi latérale	Benzylpénicilline, la plupart des céphalosporines
1B $\alpha$	86,5 kDa	<i>mrcB (ponB)</i>		
1B $\beta$	84,5 kDa			
1B $\gamma$	81,5 kDa			
2	66 kDa	<i>pbpA</i>	Enzyme bifonctionnelle avec activité transglycosylase et transpeptidase. Initiation de l'insertion du PG au niveau de nouvelles zones de croissance qui seront ultérieurement étendues par les PLP1A et PLP1B	Mécillinam, imipénème
3	60 kDa	<i>fts1 (pbpB, sep)</i>	Enzyme bifonctionnelle avec activité transglycosylase et transpeptidase. PLP essentiel pour la formation du PG au niveau de la septation lors de la division bactérienne	Céphalexine et de nombreuses autre céphalosporines, pipéracilline, aztréonam
4	49 kDa	<i>dacB</i>	DD-carboxypeptidase et/ou endopeptidase. Contrôle l'extension du PG par les transpeptidases + hydrolyse de réssiduts du PG lors de l'élongation	Benzylpénicilline, ampicilline, imipénème
5	42 kDa	<i>dacA</i>	DD-carboxypeptidase. Contrôle l'extension du PG par les transpeptidases	Céfoxitine
6	40 kDa	<i>dacC</i>		
7	29 kDa	<i>pbpG</i>	Inconnu	Carbapénèmes

# Exemple de la ceftaroline : bocage du site actif + site allostérique

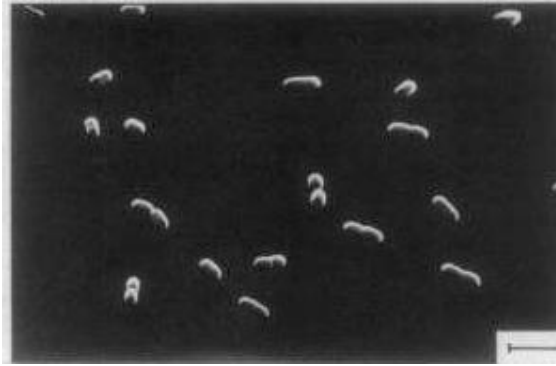
La ceftaroline est une céphalosporine de cinquième génération capable d'inhiber efficacement l'activité de la PBP2a en se liant à un site allostérique pour déclencher l'ouverture du site actif, permettant ainsi à une deuxième molécule de ceftaroline d'accéder au site actif.

## PLP2a chez SARM

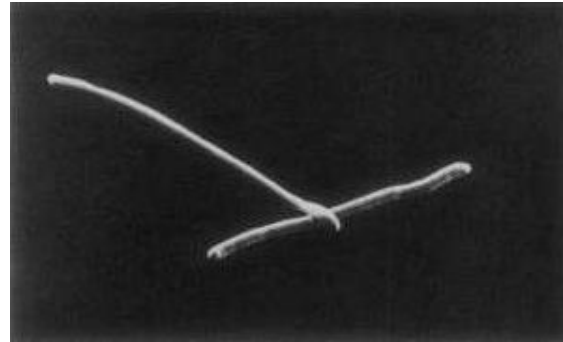


# $\beta$ -lactamines – Activité bactéricide temps dépendante

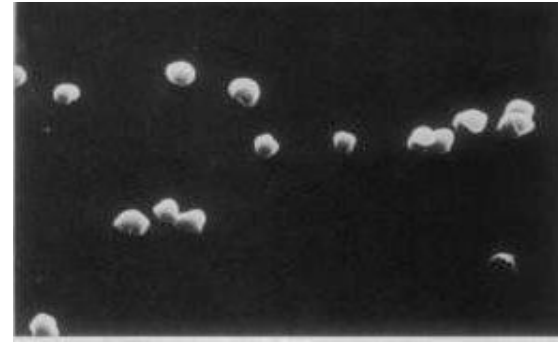
L'effet bactéricide des  $\beta$ -lactamines résulte de phénomènes secondaires : altération du peptidoglycane induit une activation dérégulée d'autolysines pariétales (muréine hydrolase et endopeptidase) conduisant à la lyse bactérienne



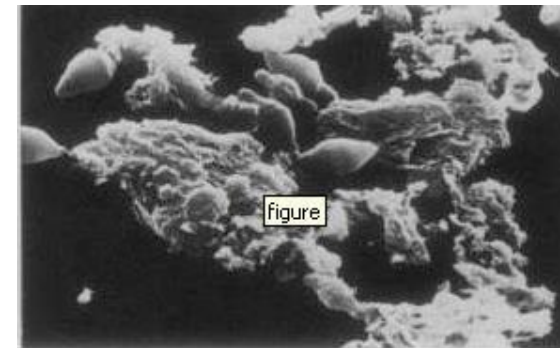
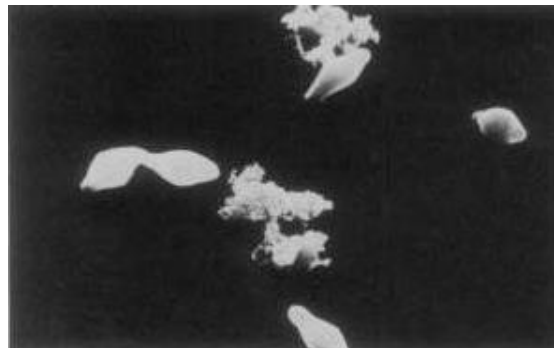
Control 90 min



Aztréonam 90 min

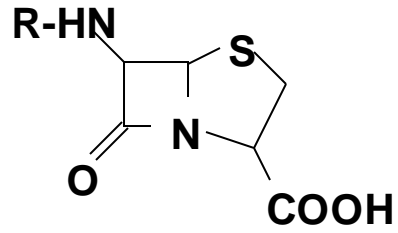


Mecillinam 90 min



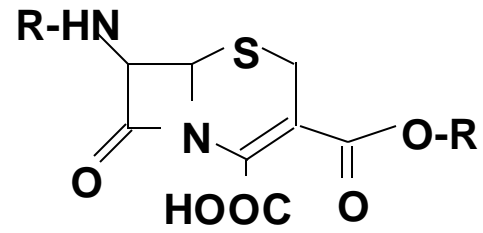
# Famille des $\beta$ -lactamines

## $\beta$ -lactams



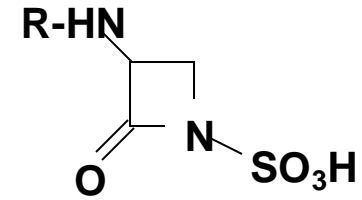
### Penicillins

Penicillin G (e.g. benzpenicillin)  
Penicillin V (e.g. Phenoxyethylpenicillin)  
Penicillin M (e.g. Oxacillin, Cloxacillin)  
Aminopenicillins (e.g. Amoxicillin)  
Carboxypenicillins (e.g. Ticarcillin)  
Ureidopenicillins (e.g. Piperacillin)  
Aminidopenicillins (e.g. Pivmecillinam)



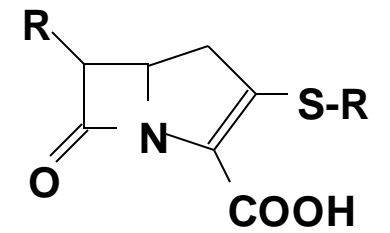
### Cephalosporins

1<sup>st</sup> generation (e.g. Cefalotin)  
2<sup>nd</sup> generation (e.g. Cefoxitin, Cefuroxime)  
3<sup>rd</sup> generation (e.g. Cefotaxime, Ceftazidime)  
4<sup>th</sup> generation (e.g. Cefepime, Cefpirome)



### Monobactam

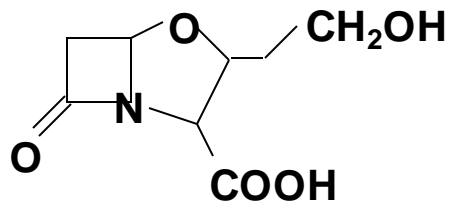
Aztreonam



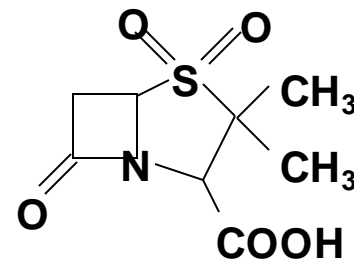
### Carbapenems

Imipenem  
Meropenem  
Ertapenem  
Doripenem

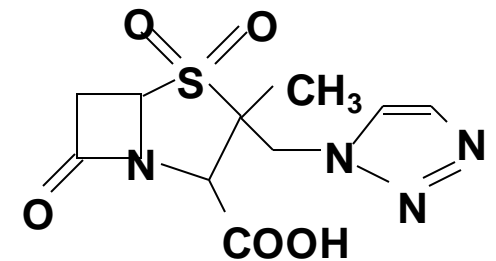
## $\beta$ -lactamase inhibitors



### Clavulanic acid



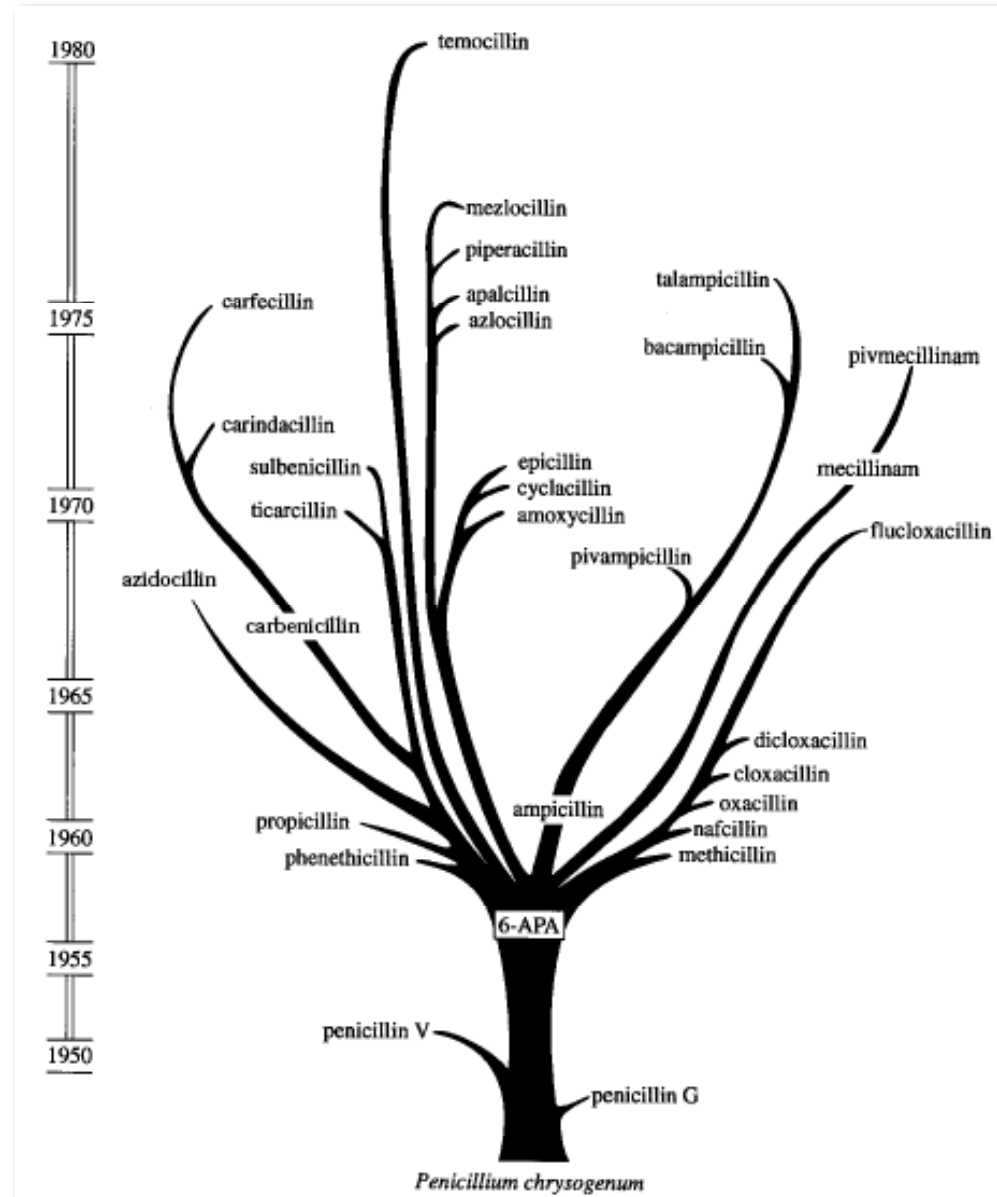
### Sulbactam



### Tazobactam

# Famille des $\beta$ -lactamines

- ✓ ATB bactéricides (uniquement sur bactéries en croissance)
- ✓ Action temps-dépendante
- ✓ Faible toxicité
- ✓ Diversité des molécules (cycle  $\beta$ -lactame commun)
- ✓ Spectre d'activité variable en fonction des mécanismes de résistance intrinsèques ( $\beta$ -lactamases +++)  
(inactif sur bactéries dépourvues de PG : *Mycoplasma*, *Chlamydia*)
- ✓ Très large utilisation en médecine (humaine et vétérinaire)



# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotique inhibiteurs de la synthèse de la paroi

2.1.1  $\beta$ -lactamines

2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides

2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

2.2.1 Aminosides

2.2.2 Macrolides

2.2.3 Cyclines

2.2.4 Chloramphénicol

2.2.5 Acide fusidique

2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

2.3.1 Quinolones

2.3.2 Rifampicine

2.3.3 Sulfamides et triméthoprim

2.3.4 5-nitro-imidazolés

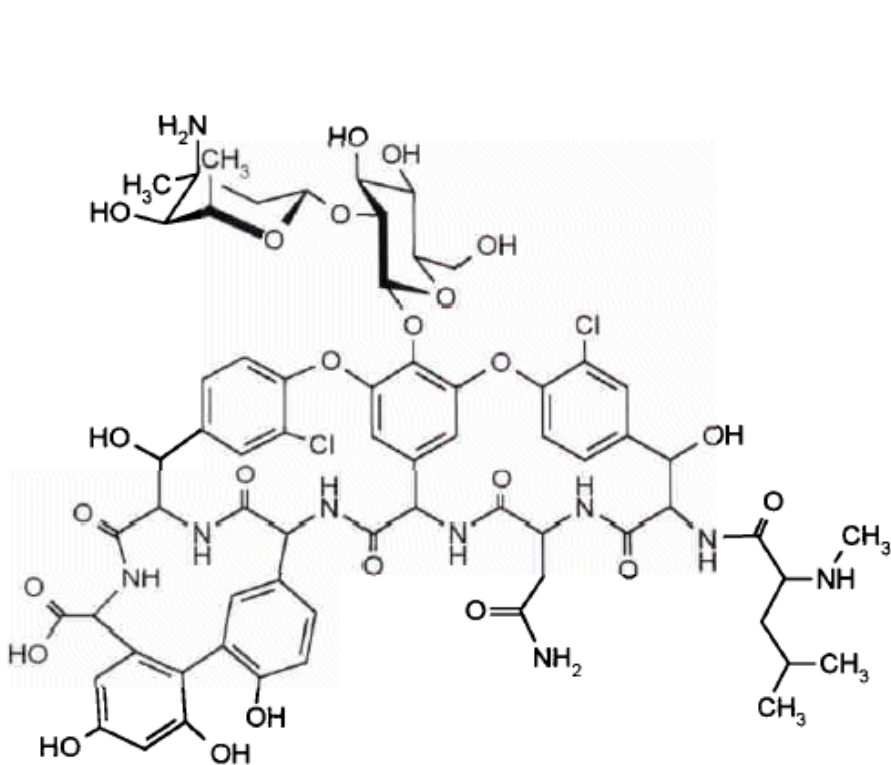
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

2.4.1 Polymyxines

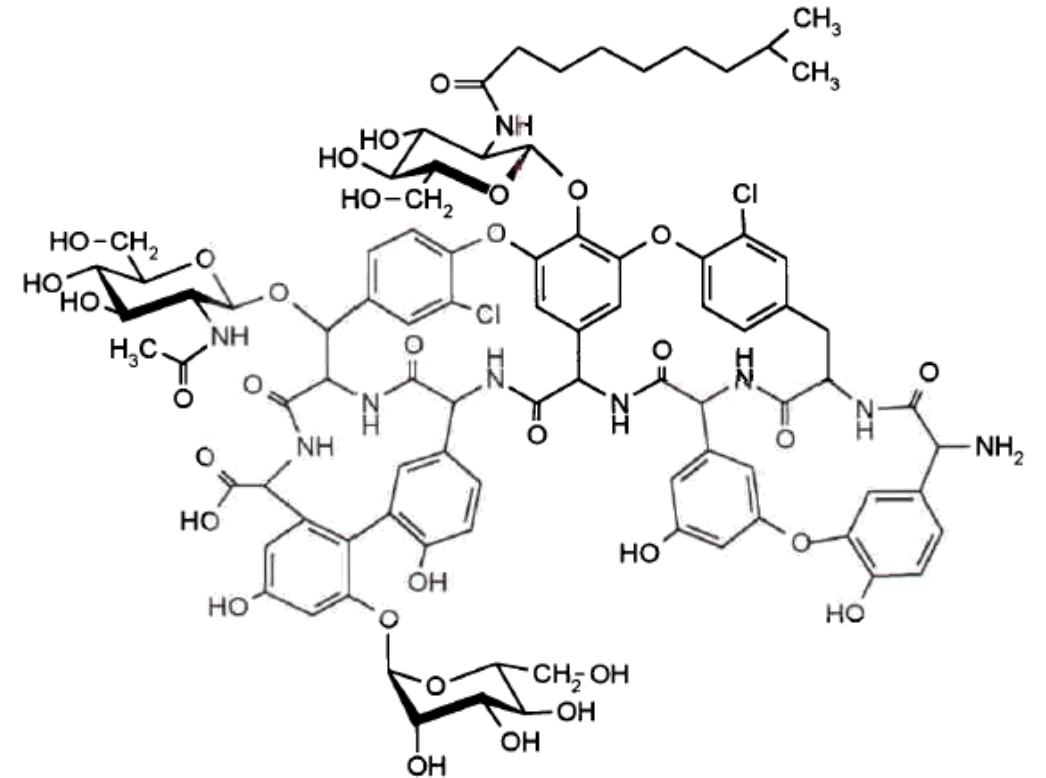
2.4.2 Lipopeptides

# Glycopeptides- Caractéristiques

➤ Molécule de grande tailles → impossibilité de traversée la membrane externe à travers une porine → inactives sur les bactéries à Gram négatif

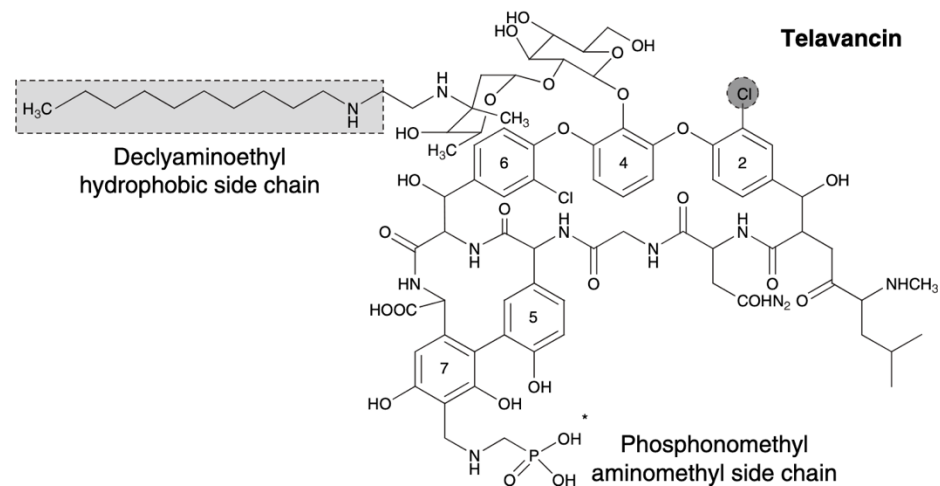
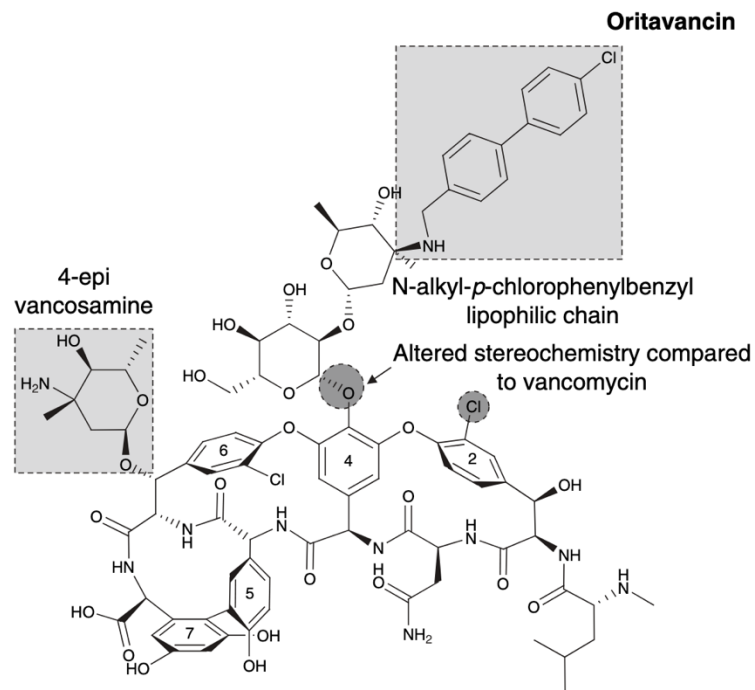
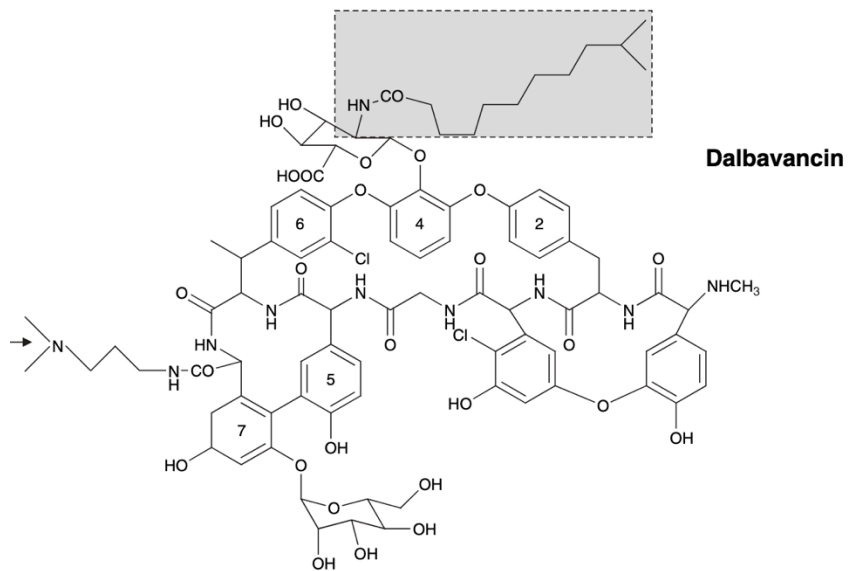
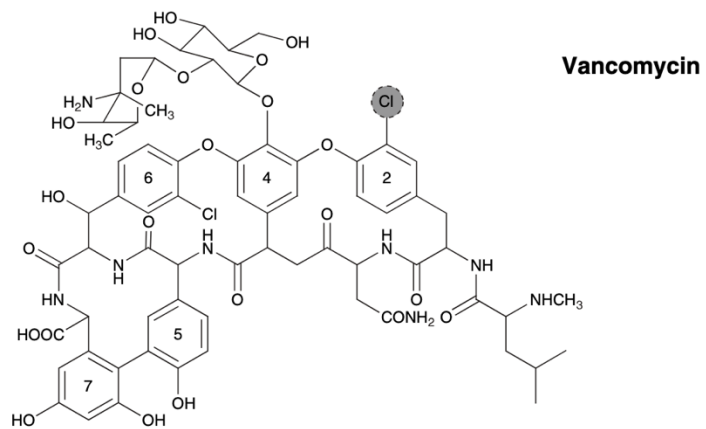


Vancomycin



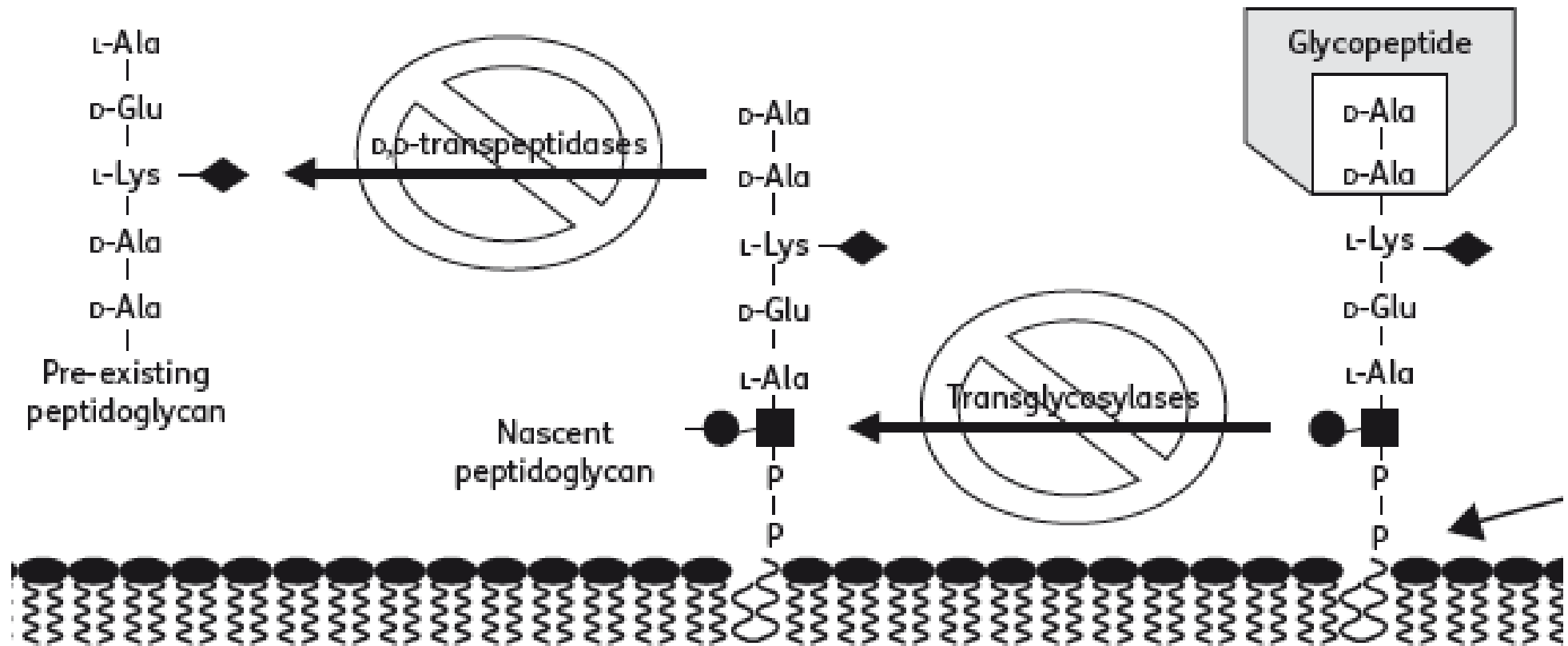
Teicoplanin

# Les nouveaux lipoglycopeptides- Caractéristiques

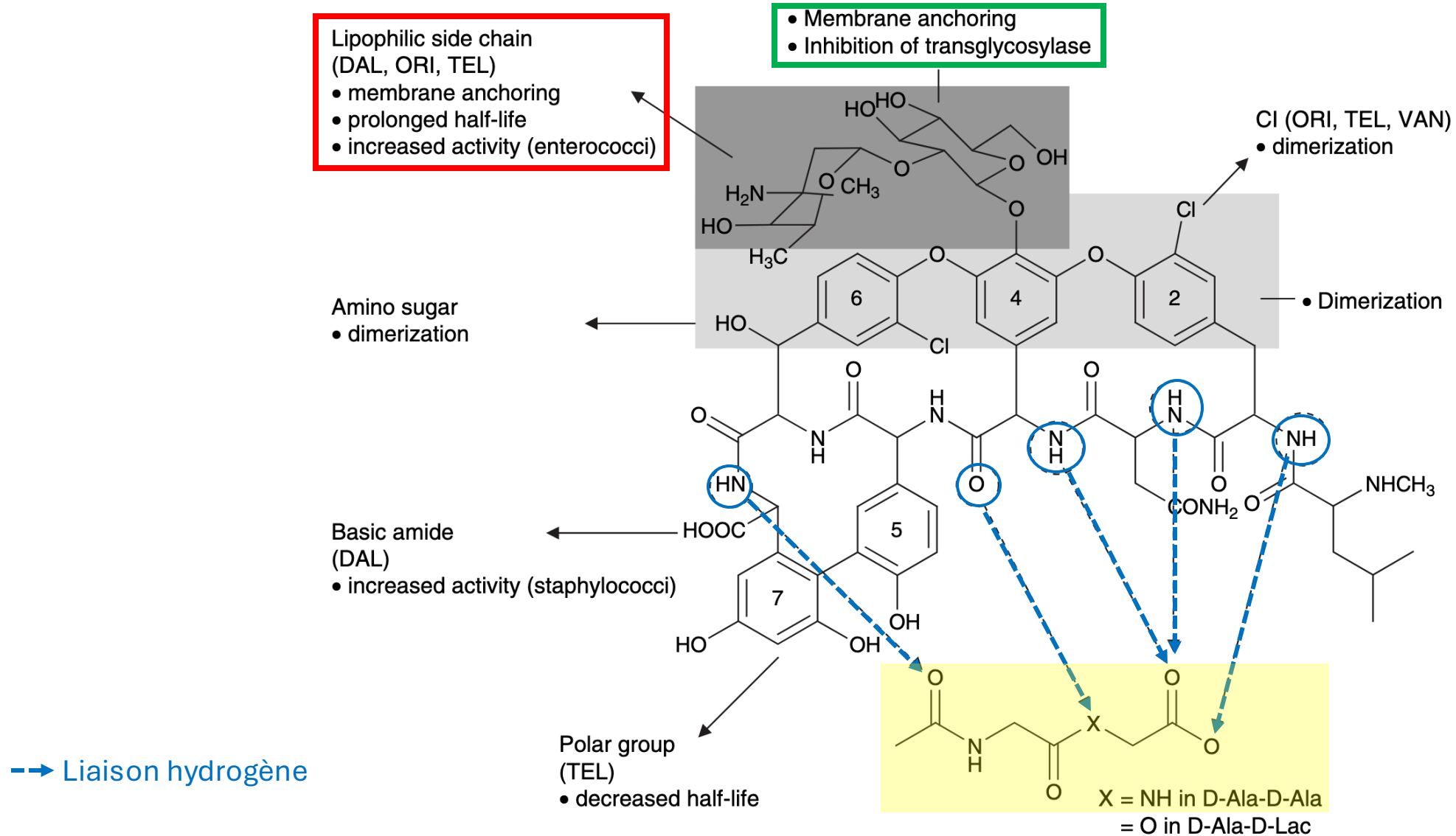


# Glycopeptides- Cible - Mécanisme d'action

Liaisons entre le glycopeptide et le précurseur D-Ala-D-Ala → « poche » empêchant transpeptidation et transglycosylation → défaut de synthèse du peptidoglycane.



# Relation structure activité



**Fig.1.** Structure activity relationships of the glycopeptides. **DAL** = dalbavancin; **ORI** = oritavancin; **TEL** = telavancin; **VAN** = vancomycin.

## Caractéristiques

- ✓ ATB **bactéricides lents** (action temps-dépendante)
- ✓ **Usage parentéral** (non résorbés per os)
- ✓ Néphro- et ototoxicité
- ✓ Demi-vie courte : Vancomycine (6-8h) et Teicoplanine (70-100h)
- ✓ Demi-vie longue : Dalbavancine (15 j) et Oritavancine (10 j)

# Spectre d'activité

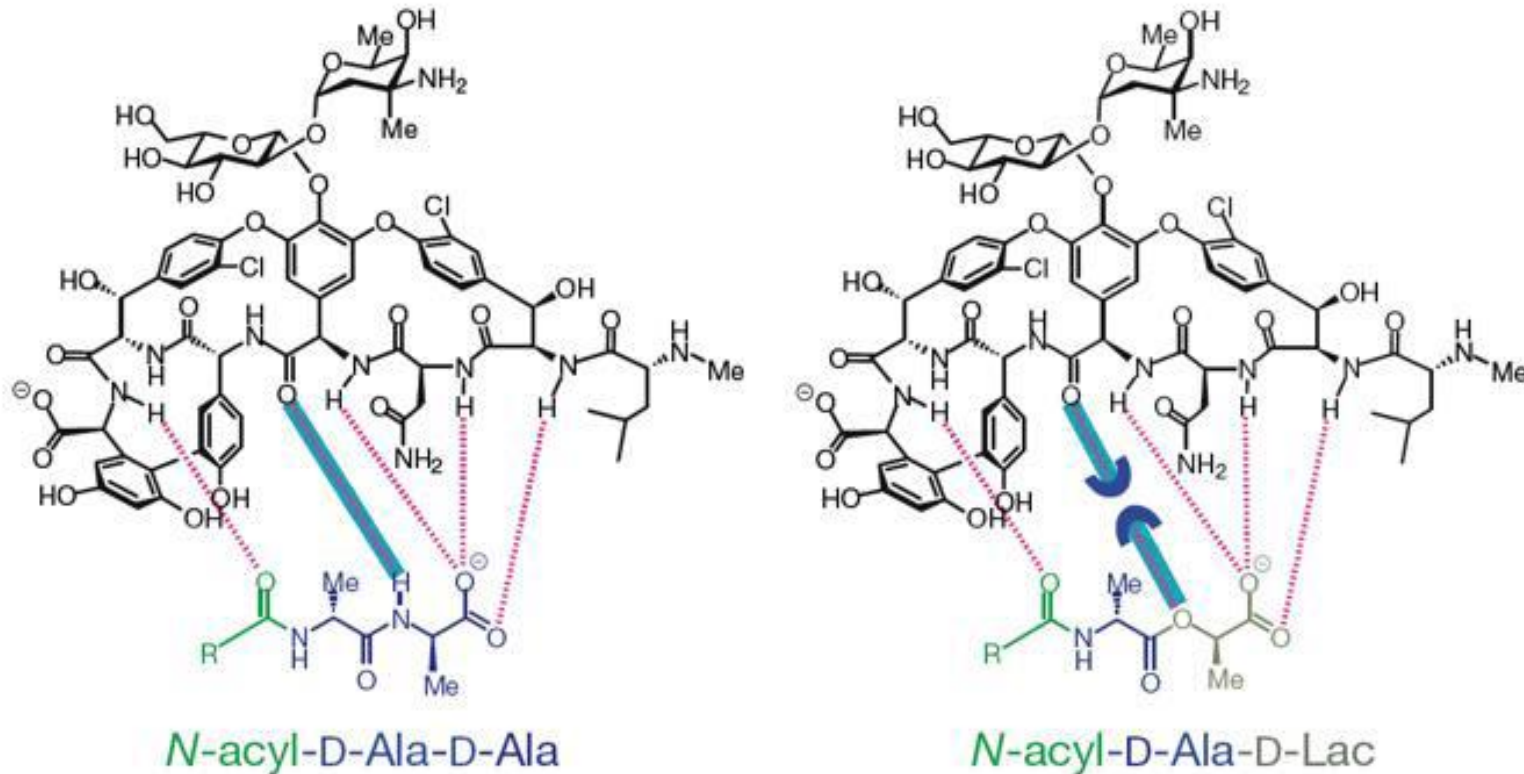
Spectre d'activité étroit : bactéries à Gram + (notamment les souches de SARM)

DCI	famille	Spectre					Voie	1/2 vie
		SASM / SESM	SARM / SERM	EVS	EVR	LZN-R Staph		
<b>Vancomycine</b>	Glycopeptide						IV (PO pour C. difficile)	6-8 h
<b>Teicoplanine</b>	Glycopeptide				sauf vanB		IV - IM	70-100 h
<b>Dalbavancine</b>	Lipoglycopeptide						IV	<b>15,5 j</b>
<b>Oritavancine</b>	Lipoglycopeptide						IV	<b>10 j</b>
<b>Télavancine</b>	Lipoglycopeptide						IV	6-9 h

**\* Dossier AMM  
retiré**

# Spectre d'activité et résistance naurelle

Modification du précurseur du peptidoglycane D-Ala-D-Ala en D-Ala-D-Lactate ou D-Ala-D-Serine



Précurseur modifié → Résistance naturelle : *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactobacillus* hétéro-fermentaires, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Enterococcus* (*E. gallinarum*, *E. casseliflavus*)

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotique inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminocyclitol
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

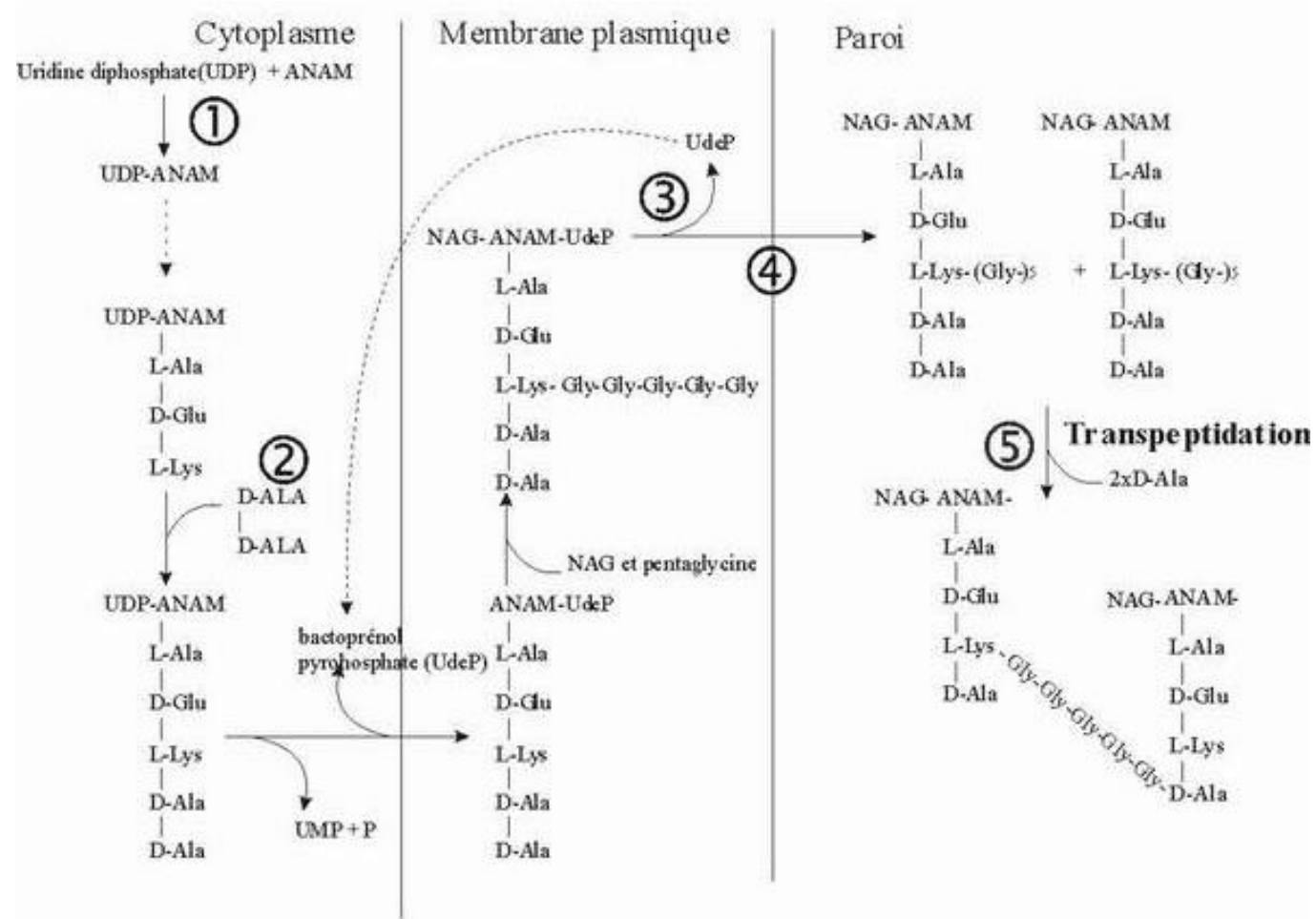
### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Autres antibiotiques agissant sur la synthèse du peptidoglycane



1- Fosfomycine : bloque la formation de l'UDP-ANAM

2- Cyclosérine : bloque la formation du dipeptide d'alanine

3- Bacitracine : empêche le recyclage du bactophénol

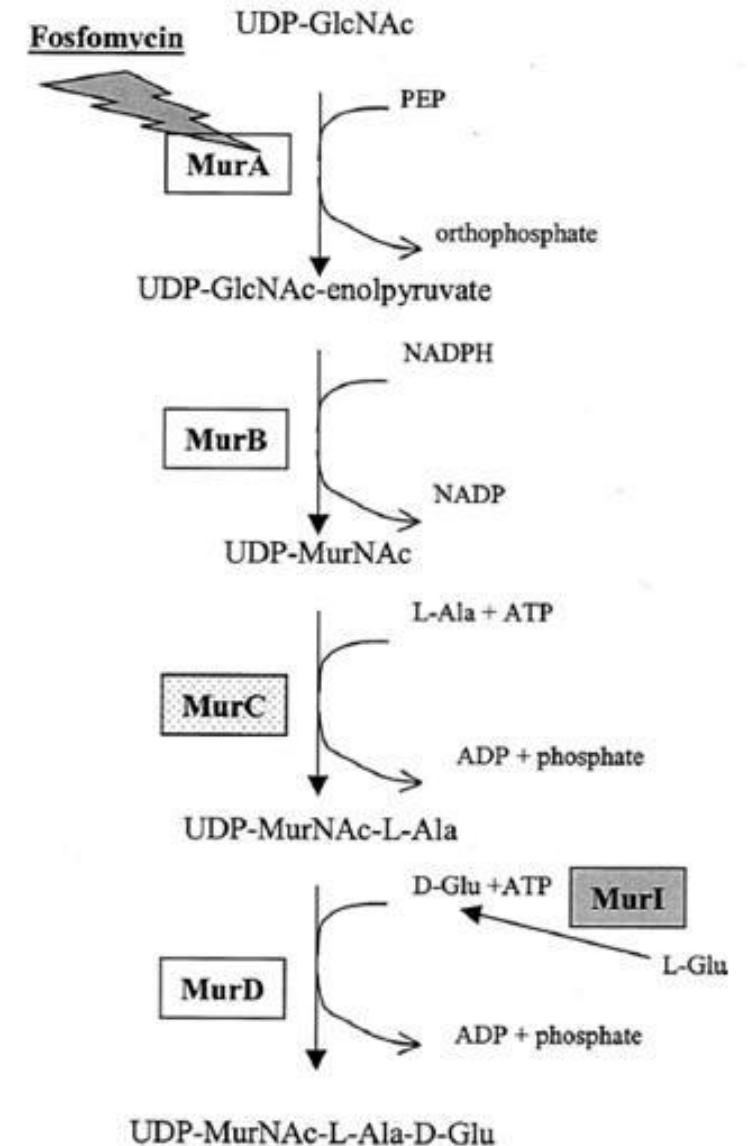
# Fosfomycine - Mécanismes d'action

Action à un stade précoce de la synthèse du PG

**Inhibition** spécifique et irréversible d'une enzyme intra-cytoplasmique, l'UDP-NAG énoylpyruvyl-transférase (ou **MurA**)

Pénétration grâce à 2 systèmes de transport actif :

- Système du L- $\alpha$ -glycérophosphate (GlpT), constitutif
- Système des hexoses phosphates (UhpT), inductible par le G6P



# Fosfomycine - Mécanismes d'action

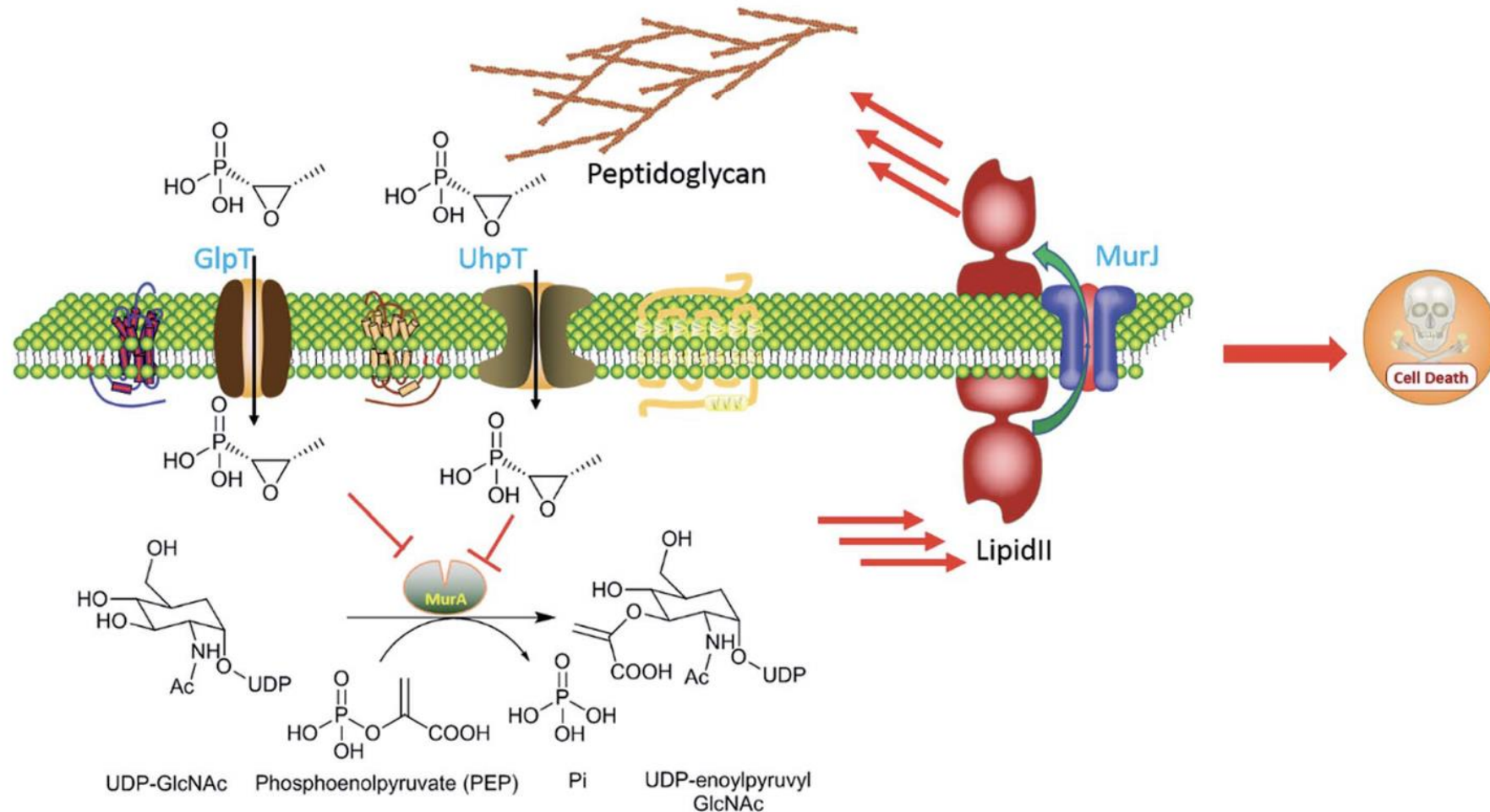
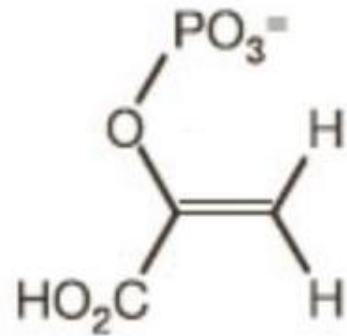


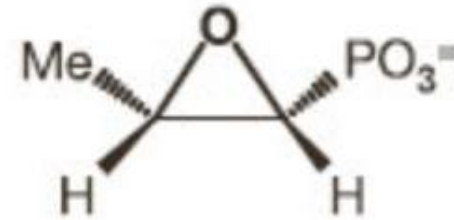
Fig. 2 Mechanism of action of fosfomycin. Chemical structure of fosfomycin mimics both glycerol-3-P (G3P) and glucose-6-P (G6P), which are transported by transporters GlpT and UhpT, respectively. MurA catalyzes the formation of UDP-GlcNAc-3-O-enolpyruvate, a peptidoglycan precursor, from UDP-GlcNAc and PEP during the first step of peptidoglycan biosynthesis. Once fosfomycin (F) is present, it is transported inside the cell by GlpT and UhpT, blocking the UDP-GlcNAc-3-O-enolpyruvate synthesis by mimicking the original substrate of MurA, PEP, avoiding cell wall synthesis and leading to cell death.

# Fosfomycine - Mécanismes d'action

Analogue structural du phosphoénol pyruvate (**PEP**) :



PEP



Fosfomycine

Fixation covalente au niveau du site actif de MurA (Cys115)

## Fosfomycine – Spectre d'activité

La fosfomycine est un **antibiotique bactéricide**

L'usage de la **forme parentérale** de la fosfomycine est **réservé au traitement des infections à germes multirésistants** (antibiogramme indispensable)

Utilisée **en association** et grâce à une bonne diffusion tissulaire, la fosfomycine est un antibiotique de choix dans le traitement des **infections ostéo-articulaires** (association aux fluoroquinolones ou aux céphalosporines), des **infections neuroméningées** (association à la vancomycine ou aux céphalosporines), et des septicémies

**Élimination dans l'urine à forte concentration**, elle est utilisée par **voie orale** en association au trométamol dans le traitement des **infections urinaires (cystite aiguë de la femme)** (NB: résistance naturelle de *Staphylococcus saprophiticus*)

Antagonisme avec la rifampicine / Synergie avec les  $\beta$ -lactamines

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminocyclitol
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

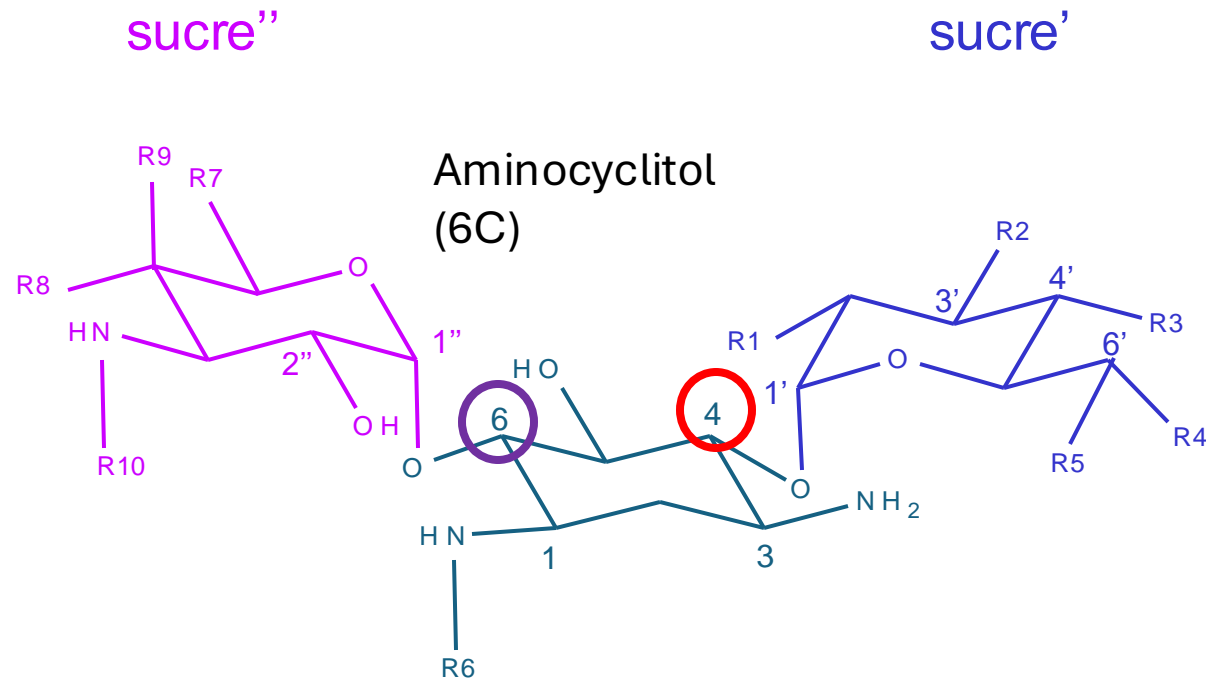
- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Structure chimique

- Noyau central cyclitol avec lien / pont glycosidique (2 sucres cycliques)



2-déoxystreptamine

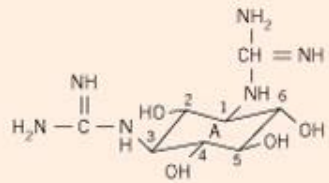
## Structure chimique

- Noyau central cyclitol avec lien / pont glycosidique (2 sucres cycliques)
- Sucres (hexoseamines) mono- ou di-substitués, variation des chaînes latérales fixées (groupes OH, NH<sub>2</sub>)

**2-Deoxystreptamine** (2-DOS) substitué en 4,5 (néomycine, paromomycine) ou en 4,6 (kanamycine, tobramycine, gentamicine, isepamicine sisomicine, netilmicine)

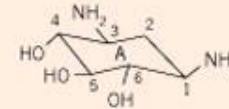
**Streptidine** (streptomycine)

# Structure chimique



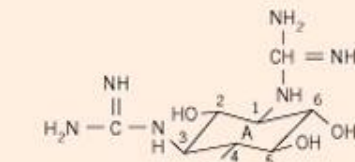
**Streptidine**

pont glycosidique C4, C5

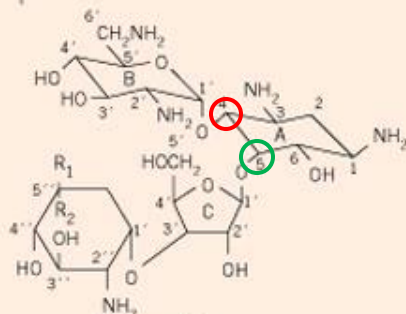


**2-Deoxystreptamine**

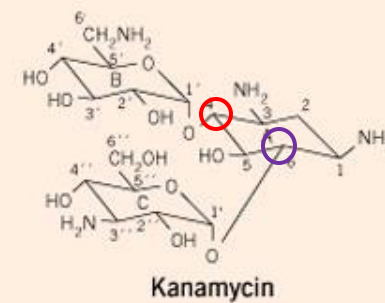
pont glycosidique C4, C6



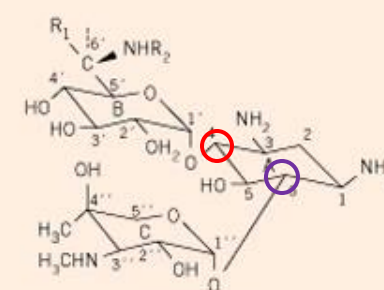
**Streptomycin**



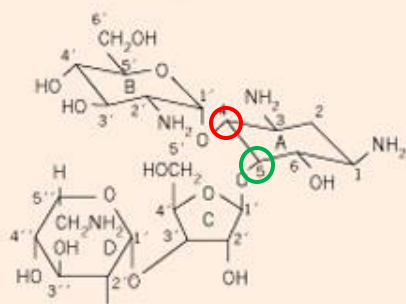
**Neomycin**



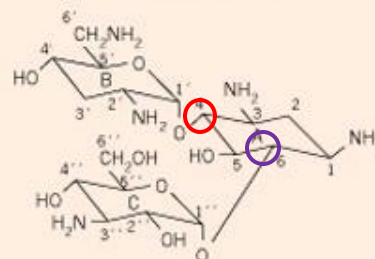
**Kanamycin**



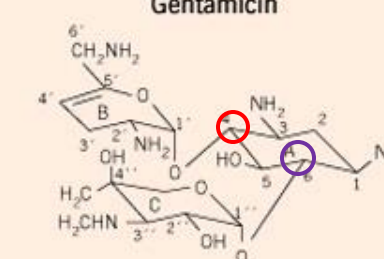
**Gentamicin**



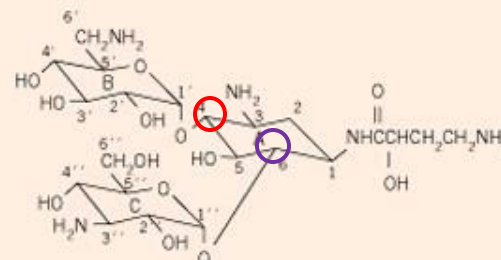
**Paramomycin**



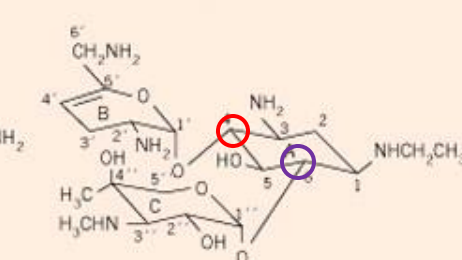
**Tobramycin**



**Sisomicin**



**Amikacin**



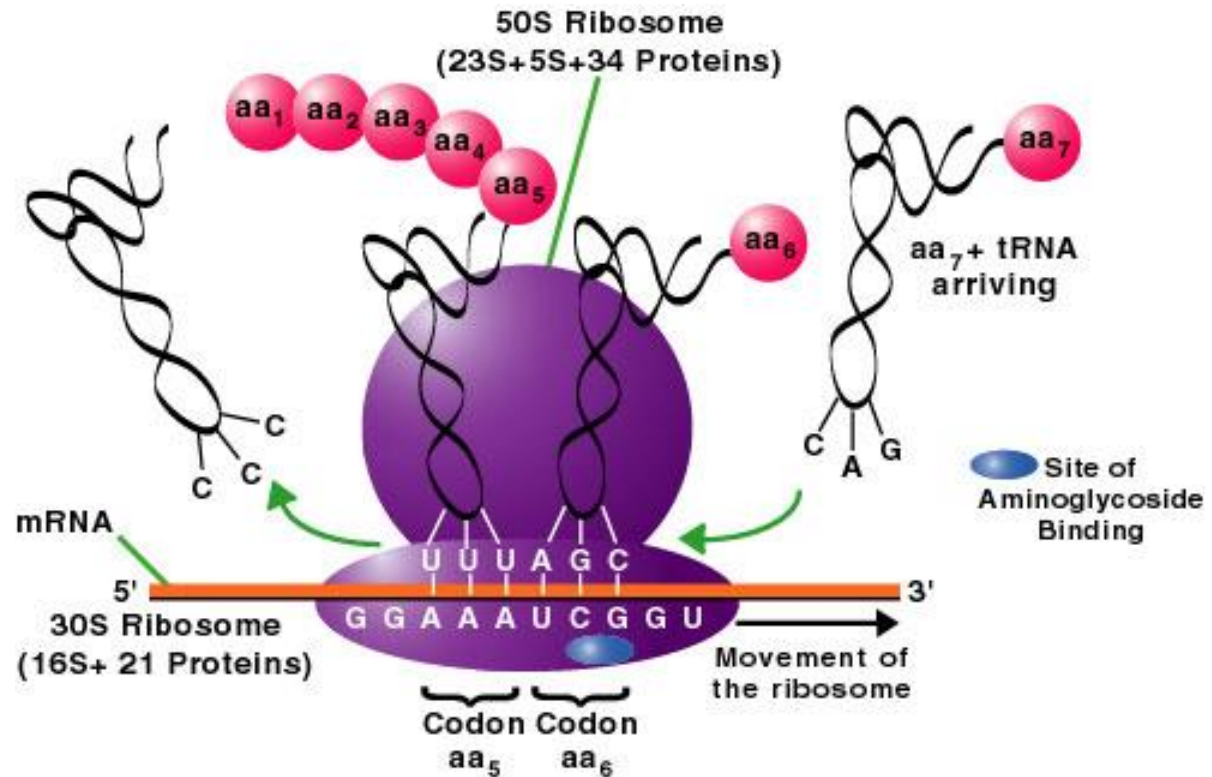
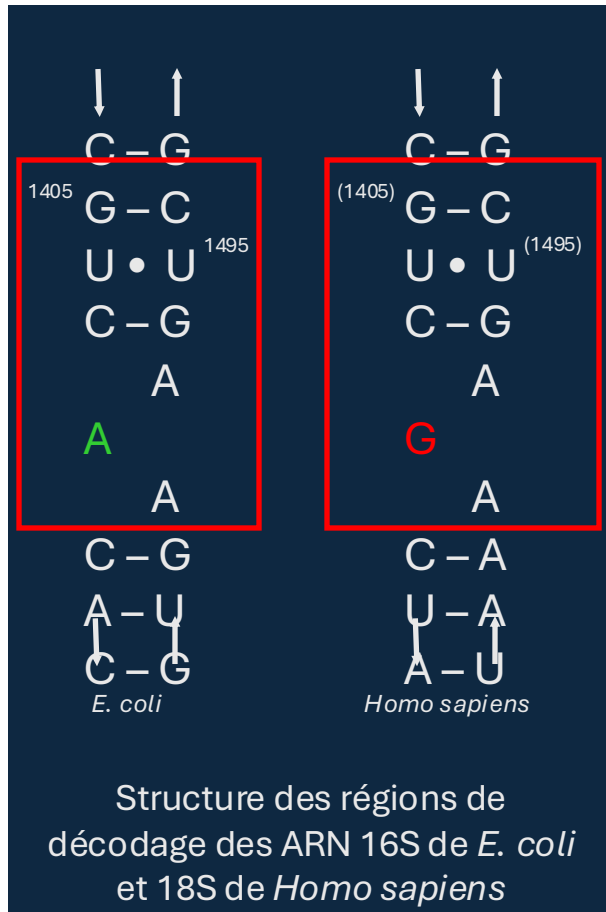
**Netilmicin**

# Les grandes dates des aminosides

1944	Streptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>
1949	Néomycine	<i>S. fradiae</i>
1957	Kanamycine	<i>S. kanamyceticus</i>
1959	Paromomycine	<i>S. rimosus</i>
1967	Gentamicine	<i>Micromonospora purpurea</i>
1971	Butirosine	<i>B. circulans</i>
1973	Apramycine	<i>S. tenebrarius</i>
1974	Tobramycine	<i>S. tenebrarius</i>

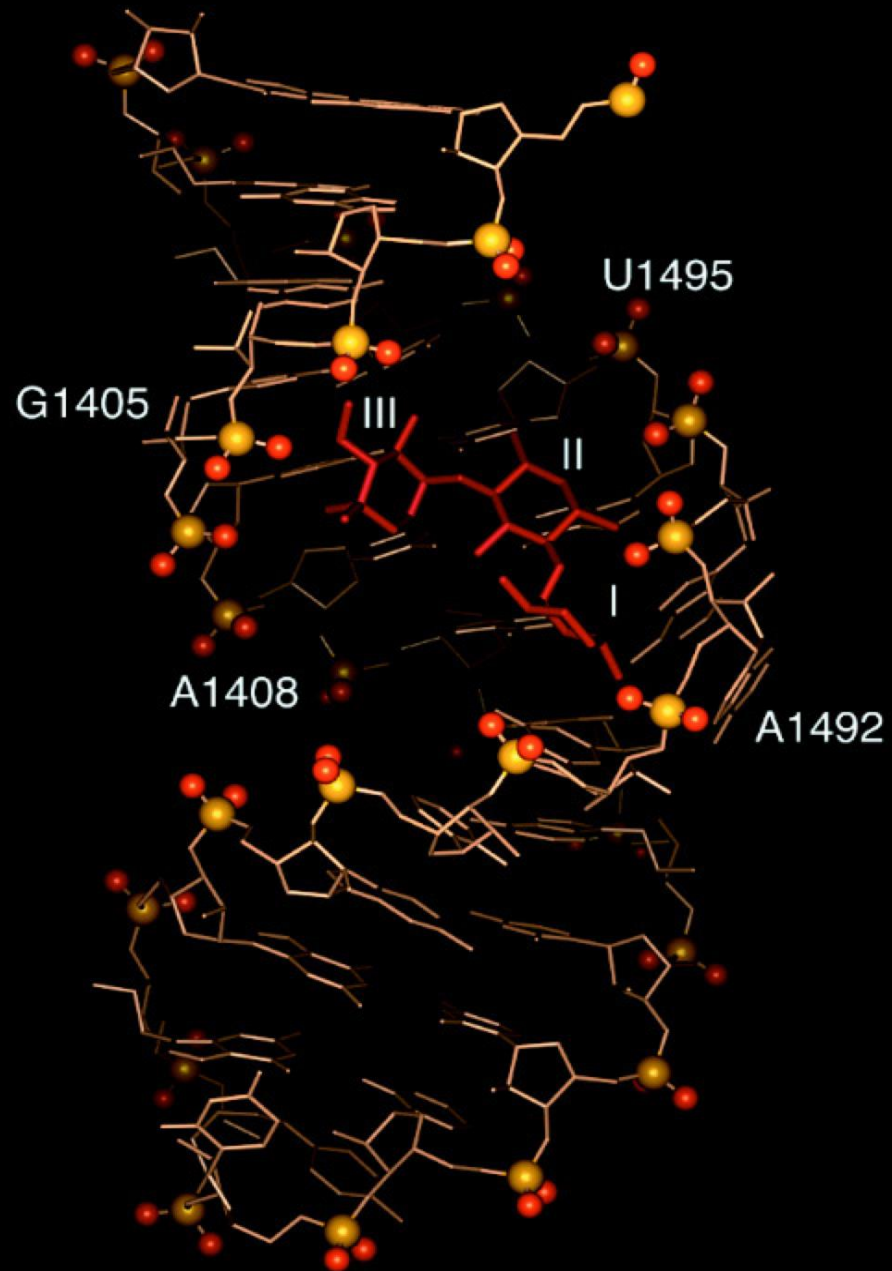
1976	Amikacine	hémi-synthèse (Kanamycine A)
1982	Nétilmicine	hémi-synthèse (Sisomicine)
1995	Isépamicine	hémi-synthèse (Gentamicine B)
2010	Plazomicine	hémisynthèse (Sisomicine)

# Mécanisme d'action



Chez les eucaryotes l'ARN ribosomal (18S) est naturellement réfractaire aux aminosides (G en position 1408 au lieu d'un A).

Structure du complexe siteA de l'ARN-gentamicine C1a



## Interaction aminoside et ARNr 23S

- ❑ Un **site secondaire de fixation** a été également identifié dans le sillon principal de l'hélice 69 de l'**ARN 23S** de la sous unité 50S.
- ❑ Cette fixation **affecte la mobilité des sous unités du ribosome et ainsi la traduction et le recyclage des ribosomes**

# Effet bactéricide

❑ **Accumulation irréversible chez la bactérie sensible**

❑ **Liaison au niveau de l'ARNr 16S (sous-unité 30S, site A)**

- Inhibition de la traduction (initiation, élongation, translocation)
- Erreurs de traduction (stop synthèse, protéines anormales)

❑ Effets pléiotropes causés par défaut de synthèse protéique

❑ Altération de la membrane cytoplasmique (nucléotides/protéines anormales)-> désorganisation/perte intégrité fonctionnelle

❑ Conséquences: envoi de signaux sur les systèmes membranaires à deux

composants régulant :

- la réponse au stress
- le potentiel redox → production de superoxydes et formation de radicaux hydroxyles létaux = Stress oxydatif

## Propriétés physico-chimiques

- ❑ Sucres aminés (2 ou +) reliés par un pont glycosidique à un noyau central aminocyclitol, **molécules stables**
- ❑ Molécules polycationiques basiques **hydrophiles +++** (PM = 500-800 Da)
- ❑ **Rapidement bactéricide** concentration dépendante (Durée courte : 3-5 jours <-> **toxicité rénale/auditive**)
- ❑ Effet post-antibiotique prolongé (liaison irréversible aux ribosomes (durée dépendant du temps d'exposition et de la conc. en AB))
- ❑ **Large spectre anti-bactérien**

# Spectre d'activité

- **Genres/Espèces habituellement sensibles**

- Staphylocoques
- *Listeria monocytogenes*
- *Haemophilus influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Campylobacter*
- Enterobacterales

- **Genres/Espèces résistantes**

- Streptocoques
- Entérocoques
- *Providencia stuartii* (AAC-2')
- Anaérobies stricts
- *Burkholderia cepacia* (efflux)
- *Stenotrophomonas maltophilia* (efflux, AAC(6')-Iz)
- *Chlamydia*
- *Mycoplasma*
- *Rickettsia*

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

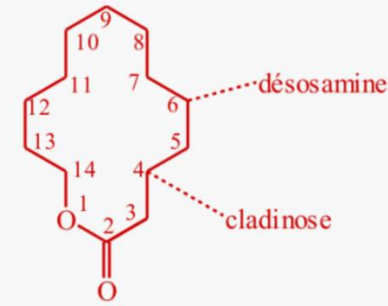
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

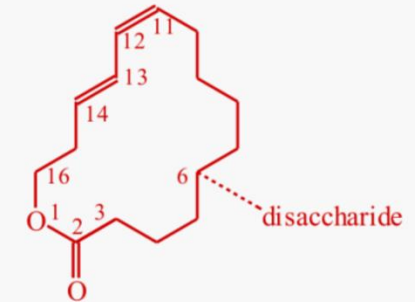
# Propriétés physicochimiques

- **Grosses molécules** possédant un noyau lactonique central composé de **14 à 16 chaînons de carbone**
- Molécules **lipophiles**
- **Macrolides naturels** obtenus par fermentation de divers *Streptomyces* : érythromycine, la spiramycine, la josamycine, la midécamycine
- **Macrolides hémisynthétiques** : obtenus par modification chimique de l'érythromycine : roxithromycine, dirithromycine, clarithromycine, télithromycine, azithromycine.

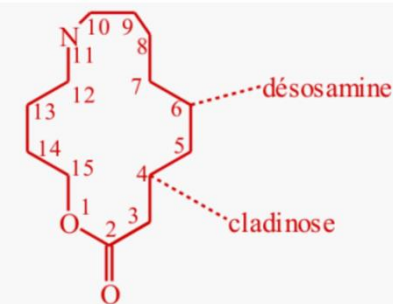
14 chaînons de carbone	15 chaînons de carbone (azalides)	16 chaînons de carbone
Érythromycine Roxithromycine Clarithromycine Dirithromycine	Azithromycine – – – –	Spiramycine Josamycine Midécamycine Rokitamycine Miocamycine



**Macrocycle à 14 chaînons**  
Erythromycine, roxithromycine  
clarithromycine, dirithromycine  
télithromycine



**Macrocycle à 16 chaînons**  
Josamycine, spiramycine  
midécamycine



**Macrocycle à 15 chaînons**  
Azithromycine

# Caractéristiques pharmacocinétiques

- A pH acide (milieu gastrique) → instabilité des macrocycles naturels à 14 chaînons (érythromycine) mais une stabilité des macrocycles naturels à 16 chaînons et surtout des macrolides hémisynthétiques à 14 ou 15 chaînons
- **Résorption**
  - **Satisfaisante par voie orale** (sauf erythromycine : résorption incomplète du fait de son instabilité en milieu acide)
  - assez rapide et complète par voie parentérale
- Caractère lipophile et basique faible → **excellente pénétration tissulaire** en particulier dans les **poumons**, les sécrétions bronchiques, les amygdales, les tissus **osseux**, la prostate, la salive, le foie
- Attention: **peu de pénétration dans le LCR** (traversent mal la barrière méningée)
- Passage transplacentaire et dans le lait

## Caractéristiques pharmacocinétiques

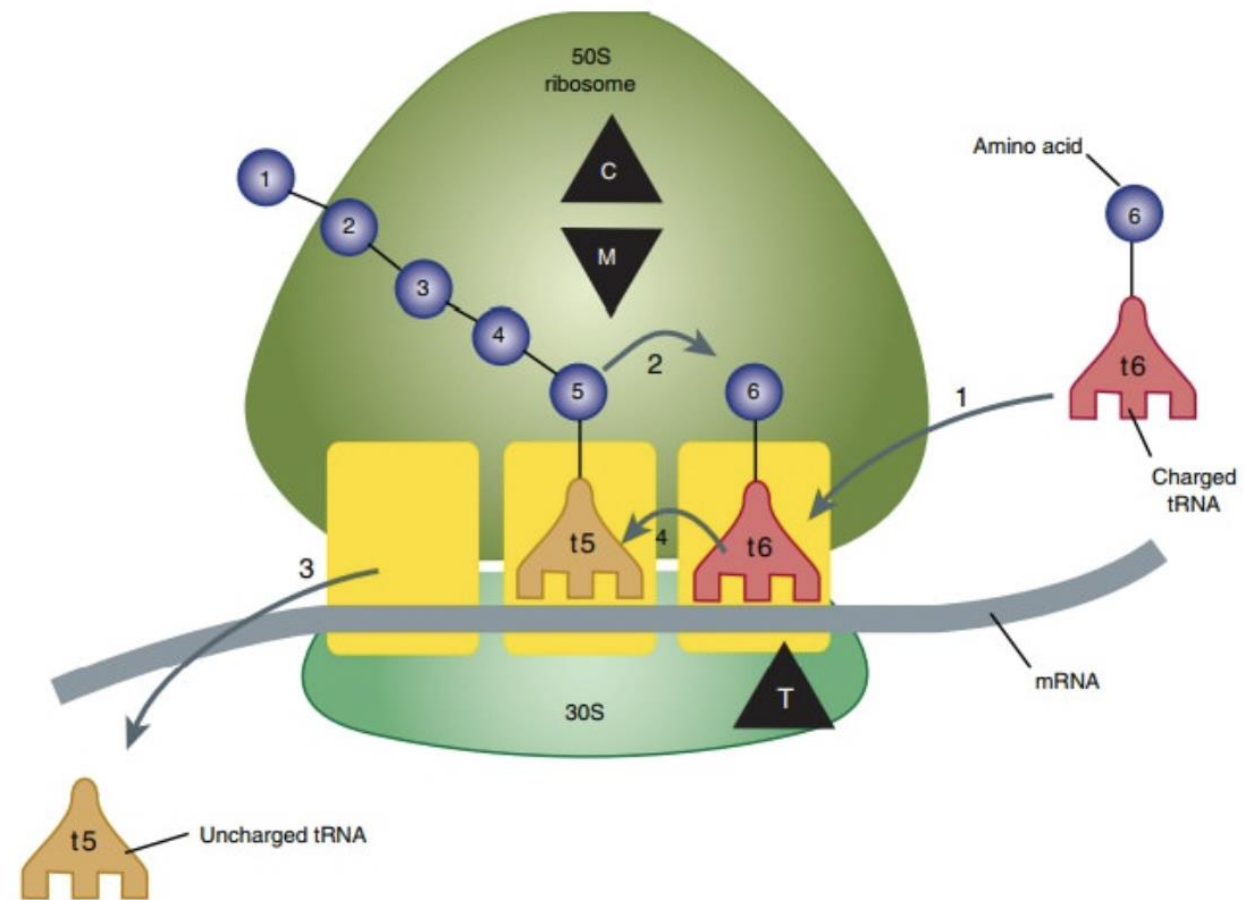
- Métabolisation partielle par le foie, **excrétés par la bile puis éliminés par voie fécale de façon importante (env 90%) avec un cycle entérohépatique**
- Demi-vie d'élimination généralement courte (1 à 5 heures) mais beaucoup plus longue pour certains nouveaux macrolides (comme la roxithromycine, dirithromycine, azithromycine)
- **Élimination urinaire est très faible** (environ 10%) d'où une utilisation possible chez l'insuffisant rénal

# Caractéristiques pharmacocinétiques

	Tmax (h)	Liaison Protéique (%)	Elimination urinaire (%)	Demi-vie (h)
Erythromycine <sup>2</sup>	1	65	<10	2
Clarithromycine	1.7	70	36	3.8
Dirithromycine	3	15-30	2	44
Roxithromycine	2.2	96	>50	10
Josamycine	1	15	<10	2
Midécamycine <sup>1</sup>	1	<30	<5%	2
Azithromycine	2-3	20	12	40
Télithromycine	1	13	13	7-10
Spiramycine	2	10 ?	14	5

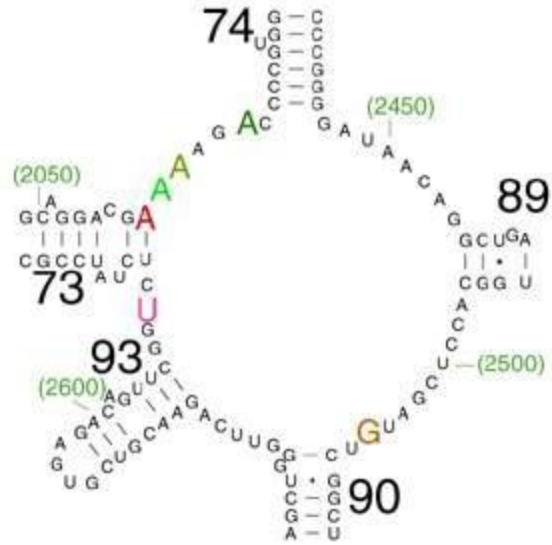
# Cible - Mécanisme d'action

- **Liaison à la sous-unité 50S du ribosome bactérien et plus précisément à l'ARN 23S**
- **Fixation dans la « poche » de la peptidyl transférase → inhibition de la phase d'élongation de la traduction par blocage de la formation du pont peptidique entre la chaîne peptidique et le nouvel AA → inhibition de la synthèse protéique.**

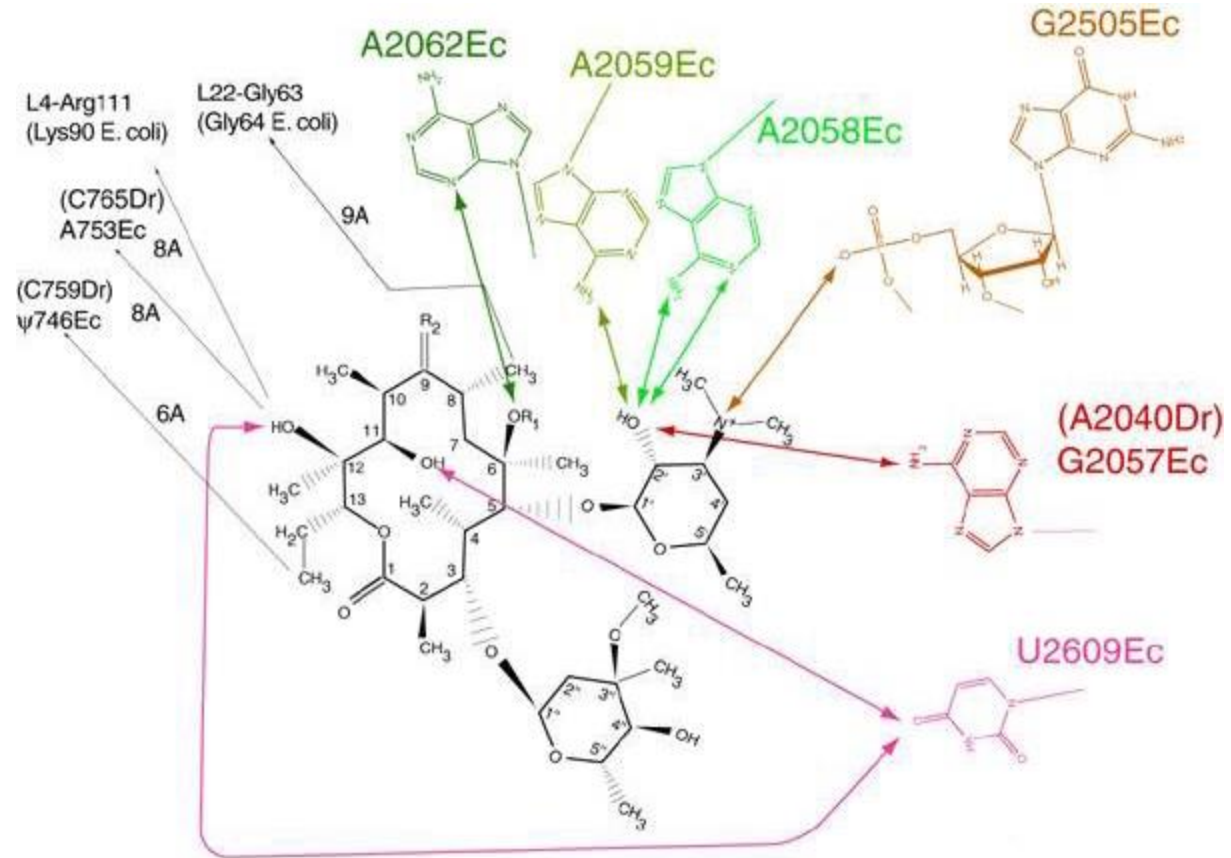


# Cible - Mécanisme d'action

## Interactions macrolide – ARN ribosomal



Structure de l'ARN ribosomal 23S



Erythromycin	R <sub>1</sub> = H; R <sub>2</sub> =O
Clarithromycin	R <sub>1</sub> = CH <sub>3</sub> ; R <sub>2</sub> =O
Roxithromycin	R <sub>1</sub> = H; R <sub>2</sub> = N-O-CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>

# Spectre d'activité

- **Bactériostatique** ou lentement bactéricide sur le tréponème et sur les bactéries Gram (+)
- **Spectre relativement étroit** et proche de celui des pénicillines → bonne **alternative** lorsqu'il y a des allergies **aux pénicillines**
- Leur spectre s'étend à de nombreux **germes atypiques** (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Chlamydiae*, *Campylobacter jejuni* et *Helicobacter pylori*), contre lesquels ils peuvent être des antibiotiques de premier choix parce qu'ils les atteignent dans leurs sanctuaires biologiques (milieu intracellulaire, mucus gastrique). A noter aussi la **sensibilité des toxoplasmes à la spiramycine** et à la clarithromycine.
- La **résistance** aux macrolides est **naturelle** pour la **plupart des bactéries à Gram négatif** (notamment entérobactéries et *Pseudomonas*) du fait de leur **imperméabilité membranaire** (molécules sont ionisées à pH intracellulaire)

<i>Sensible</i>	<i>Modérément sensible</i>	<i>Inconstamment sensible</i>
Streptocoques (sauf B)	<i>H influenzae</i> (sauf josa autres C16 R)	Pneumocoque
Staphylocoque méris	<i>V cholerae</i>	Entérocoque
<i>M catarrhalis</i>	<i>U urealyticum</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
<i>B pertussis</i> , <i>C diphtheriae</i>	Mycobactérie atypique (MAC) (clarithro)	
<i>H pylori</i> , <i>C jejuni</i>	--	
<i>Chlamydia</i> , <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	--	
<i>B burgdorferi</i> , <i>T pallidum</i> , <i>Leptospira</i>	--	
<i>Actinomyces</i>	--	
<i>Propionibacterium</i>	--	

## Intéractions médicamenteuses

- Essentiellement les macrolides à 14 chaînons comportant une fonction cétone et **surtout l'erythromycine**
- Mécanisme : **inhibition du cytochrome P450** d'où diminution de la biotransformation hépatique de nombreux médicaments d'où augmentation de leur taux sérique (accident par surdosage) et également majoration de l'hépatotoxicité de certains médicaments.

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminocyclitol
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

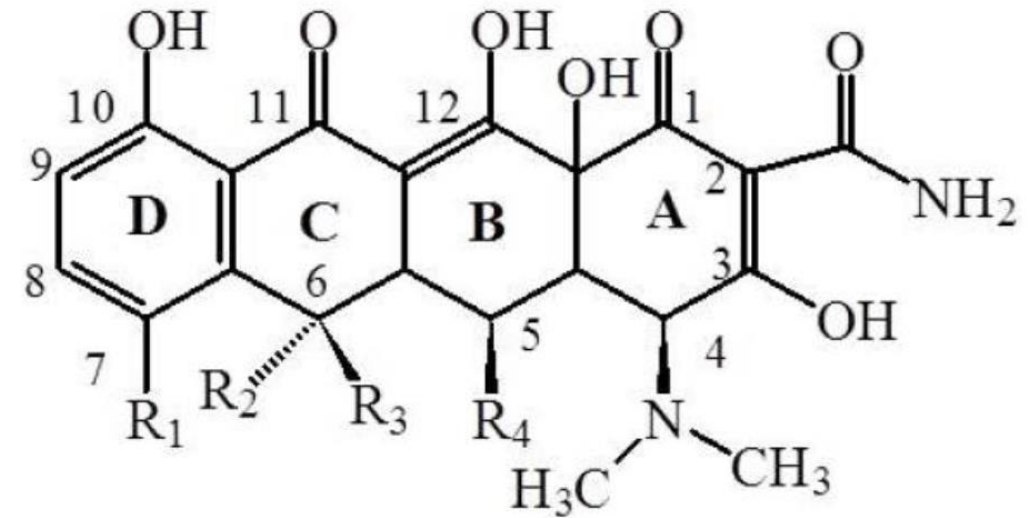
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Propriétés physicochimiques

- Noyau tétracyclique dérivant de naphtacème et portant divers substituants
- Cyclines naturelles

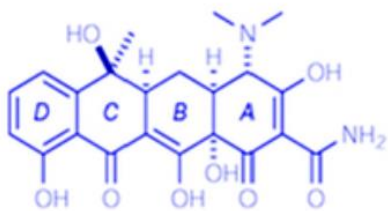
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Tétracycline	H	OH	CH <sub>3</sub>	H
Chlortétracycline	C1	OH	CH <sub>3</sub>	H
Oxytétracycline	H	OH	CH <sub>3</sub>	OH
Déméclocycline	C1	OH	H	H



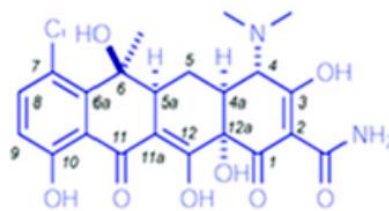
- Cyclines hémisynthétiques

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
Métacycline	H	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	OH
Doxycycline	H	H	CH <sub>3</sub>	OH
Minocycline	N(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H

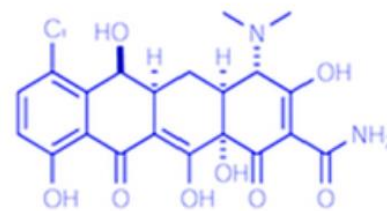
# Les principales cyclines



*Tetracycline*

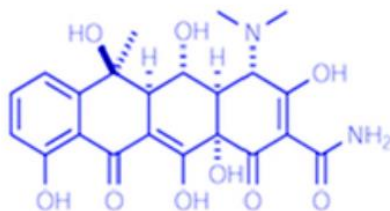


*Chlortetracycline*

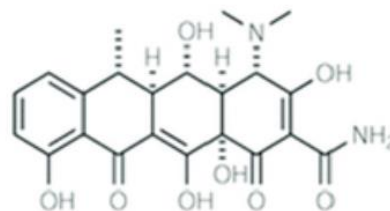


*Demeclocycline*

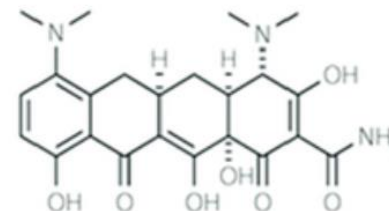
*First Generation  
Instability and Efflux*



*Oxytetracycline*

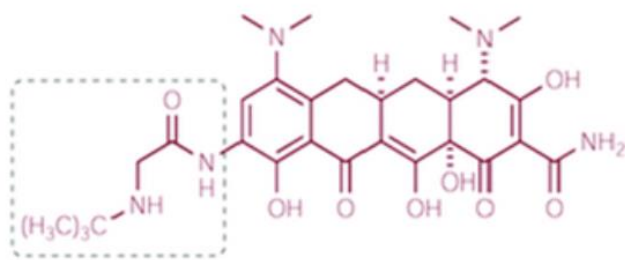


*Doxycycline*

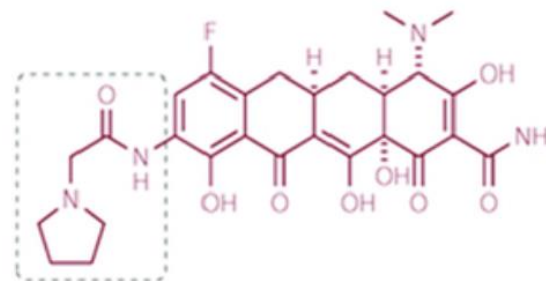


*Minocycline*

*Second Generation  
Ribosomal Protection  
Proteins*



*Tigecycline*



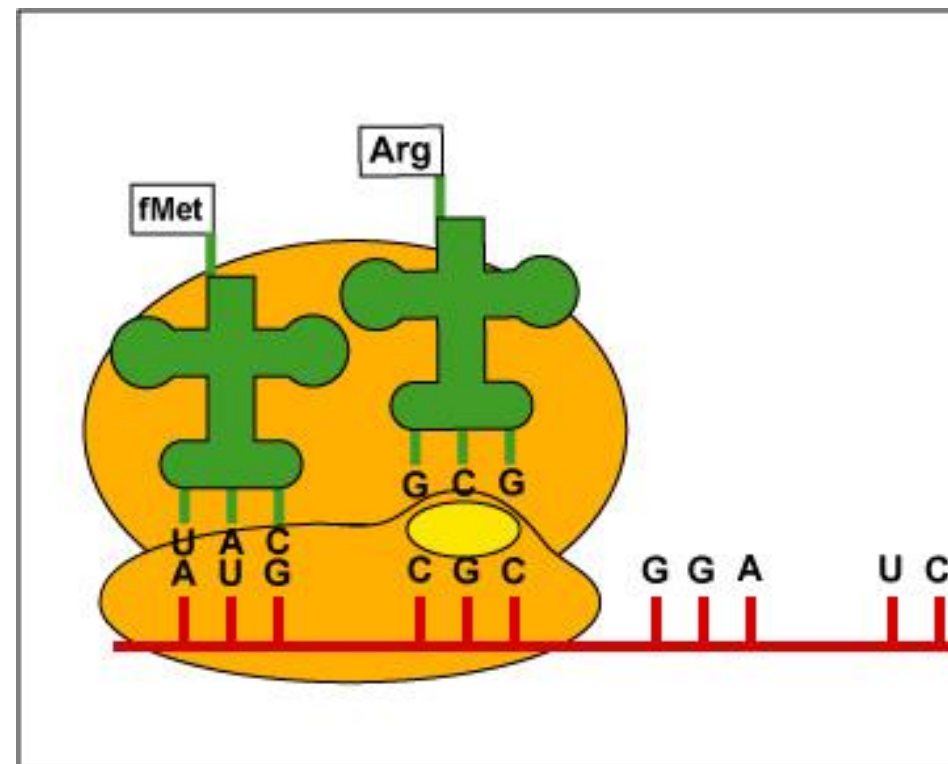
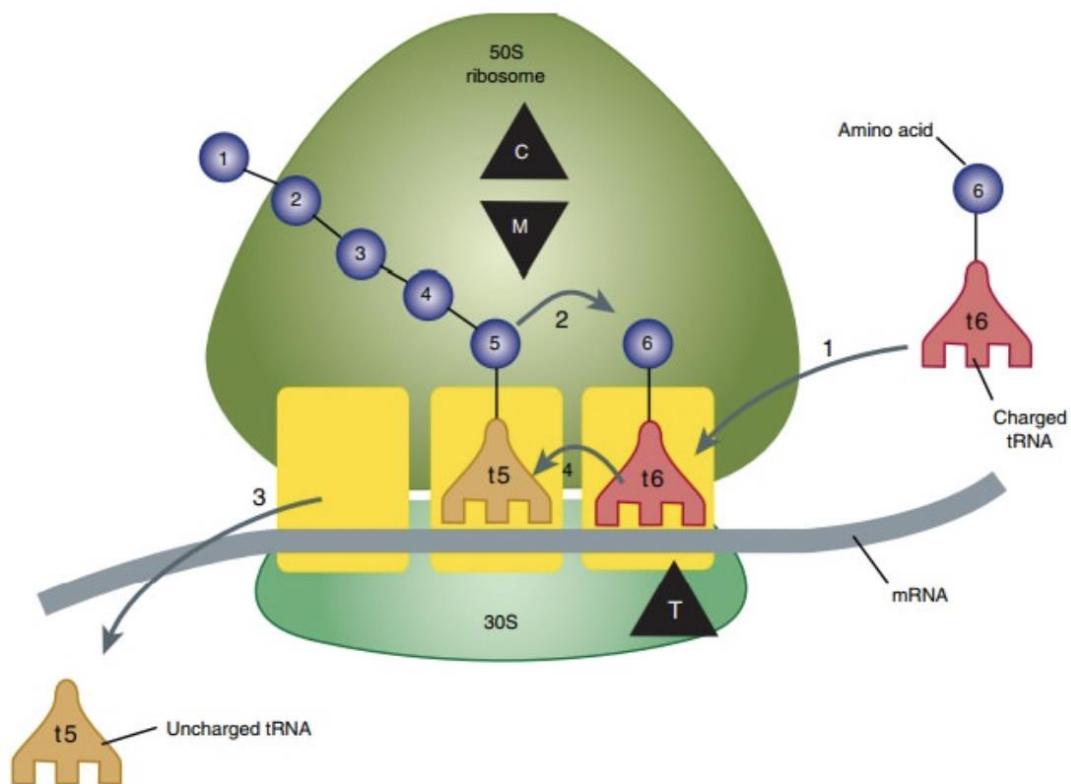
*Eravacycline*

*Third and Fourth Generation  
Enzymatic Inactivation*

Glycylcyclines

# Mécanisme d'action

- **Inhibe la phase d'élongation de la synthèse protéique**
- Interaction réversible de la cycline avec le site A accepteur (destiné à recevoir l'aminocyl-ARNt) de la **sous unité 30S (ARN 16S)** → rupture des interactions codon-anticodon → **empêche l'arrivée de nouveaux aminocyl-ARNt**

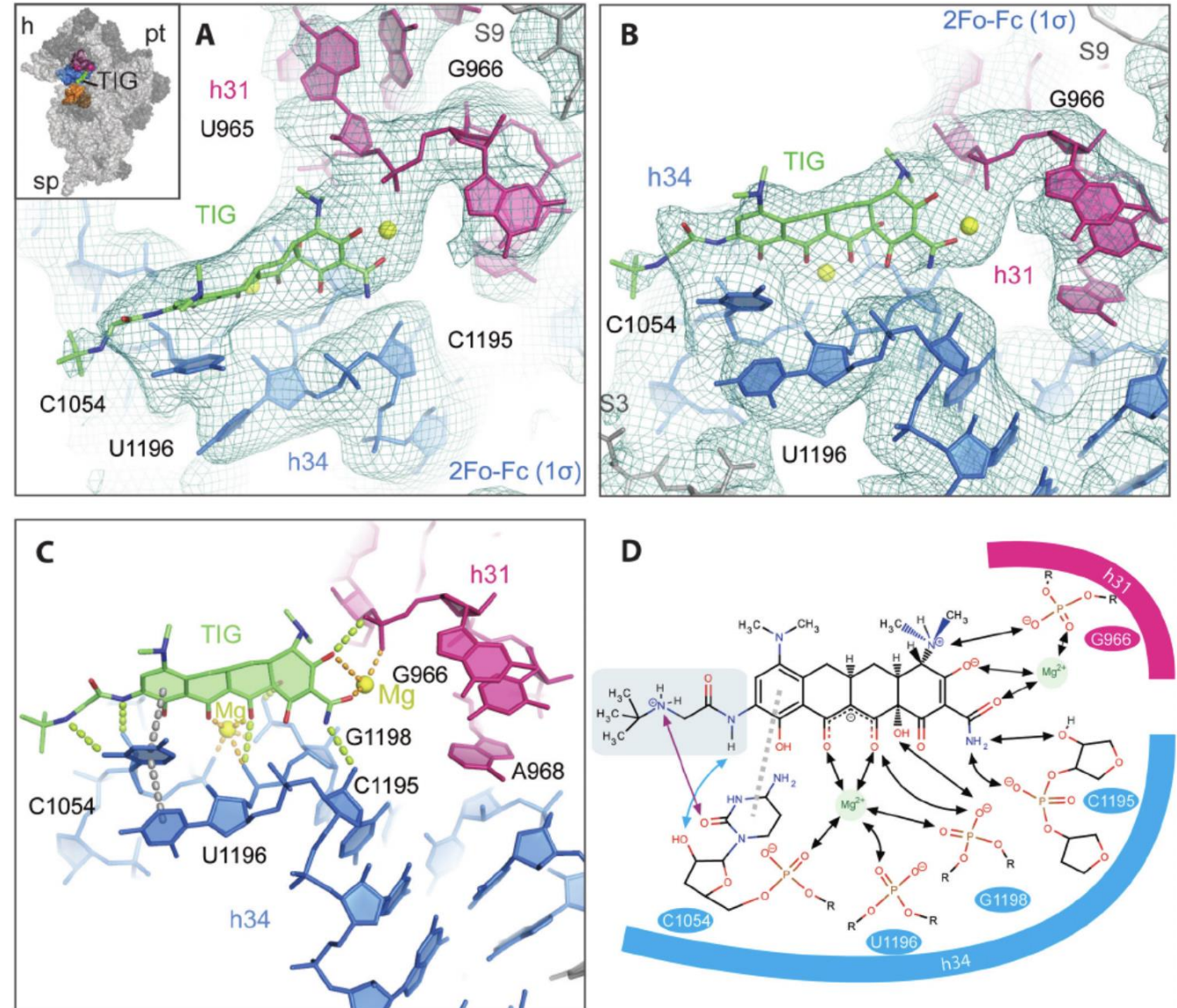


# Relation structure - Activité

La tigécycline lie la sous-unité ribosomale 30S dans une poche formée par les hélices h34 (bleu) et h31 (magenta) de l'ARN 16S.

Interactions par des **liaisons hydrogènes directes** avec les bases de l'ARN16S (C1054, G1198, C1195, G966) ou par l'intermédiaire d'ions  $Mg^{2+}$  (U1196, G1198, G966)

Site de liaison de la tigécycline à la sous-unité ribosomale 30S



## Caractéristiques pharmacocinétiques

- **Diffusion tissulaire rapide et importante dans tous les tissus**
- Distribution relativement homogène, forte concentration biliaire et forte affinité pour le tissu osseux et les dents en phase de croissance
- Diffusion faible dans le LCR
- Passage transplacentaire et lait maternel
  
- Administration 1 fois/j; **1/2 vie 17h** pour omadacycline et **35h pour eravacycline**
  
- Élimination surtout biliaire, rénale 15% pour eravacycline
  
- **Forme IV et orale disponibles**

# Caractéristiques pharmacocinétiques

	Doxycycline	Minocycline
Absorption (%)	95-100	95-100
Tmax (h)	2-3	PO : 3-4, IM : 2
Cmax (mg/l)	3-5 (200 mg PO)	PO : 1-2 (100 mg) IM : 1,52 (200 mg) IV : 3-6 (100 mg)
Fixation aux protéines (%)	80-90	70-80
Vd (L)	50	60
Temps de demi-vie (h)	16-22	18
Métabolisme	Non	50 % métabolite inactif
Cycle entéro-hépatique	Non	Oui
Voie d'élimination	Rénale (20%) / biliaire	Urinaire (30-40 %) / fécale
Clairance rénale (ml/min)		10

## Spectre d'activité

- Actif sur bactéries **G+** (pneumocoque; SARM, *C.difficile*), **G-** (entérobactéries -*E. coli*- EBLSE; *H. influenzae*)
- Principales indications : dans les infections respiratoires et urogénitales (à *Chlamydia* et *Mycoplasma*) dans les infections dermatologiques (acné), brucellose, rickettsiose, pasteurellose, leptospirose, borréliose, choléra, syphilis (si allergie aux beta-lactames)

# Mécanismes de résistance

- Bactériostatique
- Spectre large = sélection résistance
- **Inactif chez *P. aeruginosa* (efflux +++)**

Tetracycline resistance mechanism	Tetracycline resistance gene	
	Gram-positive bacteria	Gram-negative bacteria
Efflux pump	<i>tetK, tetL, tetV, tetZ, tetAP, tetAB, tet33, tet38, tet40, tet45, otrB, otrC, tcr3</i>	<i>tetA, tetB, tetC, tetD, tetE, tetG, tetH, tetI, tetJ, tetK, tetL, tetY, tet30, tet31, tet34, tet35, tet39, tet41, tet42</i>
Ribosomal protection protein	<i>tetM, tetO, tetP, tetQ, tetS, tetT, tetW, tetZ, tetB(P), tet32, tet36, otrA</i>	<i>tetM, tetO, tetQ, tetS, tetW, tet36, tet44</i>
Drug degradation		<i>tetX, tet34, tet37</i>
rRNA mutations	G1058C	A926T, G927T, A928C, ΔG942

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

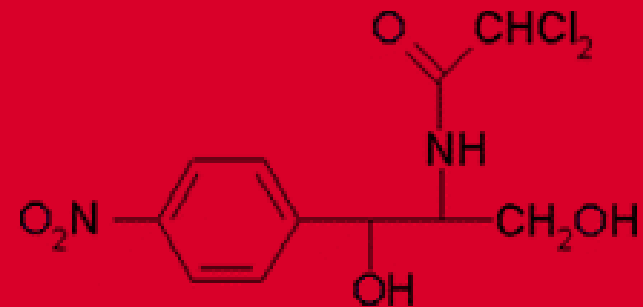
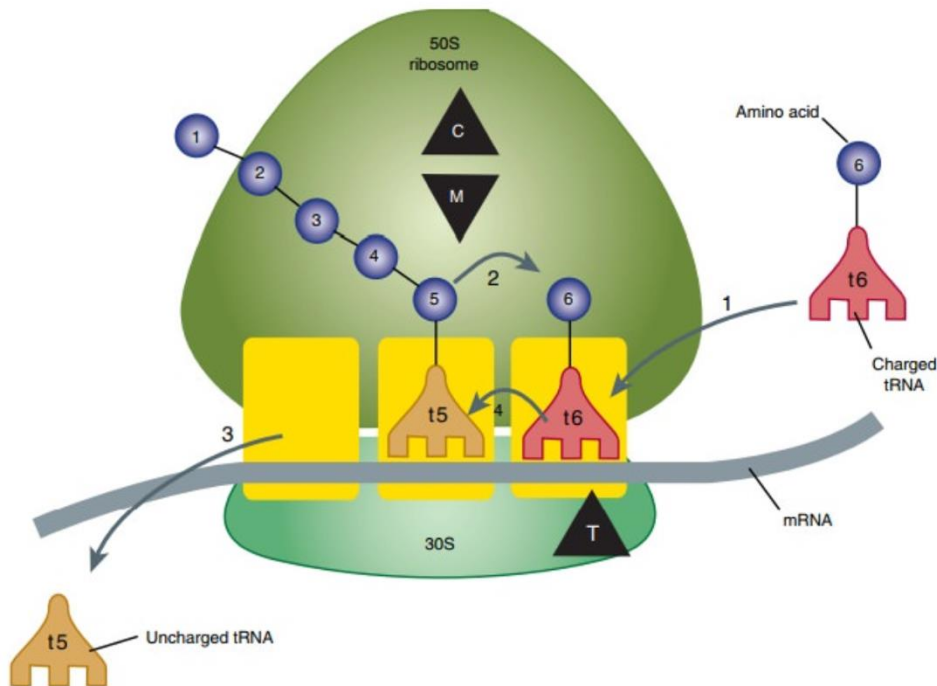
- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Cible - Mécanisme d'action

- Liaison à l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome.
- Les interactions codon-anticodon entre ARNm et ARNt ne sont pas inhibées.
- Empêche le transfert du peptide du site P au site A ➔ Bloque l'incorporation de l'acide aminé présent au site A



**Chloramphenicol** binds to the 50S subunit of the ribosome and blocks the peptide site of the ribosome, inhibiting peptide-bond formation.

## Caractéristiques pharmacocinétiques

- **Bien absorbé par voie orale.** Pour le traitement parentéral, il faut utiliser la voie IV
- **Pénétration importante** dans les liquides corporels, y compris le **LCR**
- Excrétion urinaire
- Métabolisme hépatique : le chloramphénicol actif ne s'accumule pas en cas d'insuffisance rénale.

## Spectre d'activité

- cocci et les bacilles Gram positifs et Gram négatifs (dont les bactéries anaérobies)
- Rickettsia, Mycoplasma, Chlamydia

Du fait de sa **toxicité pour la moelle osseuse**, de la disponibilité des autres antibiotiques et de l'émergence d'une résistance, **le chloramphénicol n'est plus un antibiotique de choix pour traiter les infections quelles qu'elles soient**, sauf :

- **Infections graves** à quelques **bactéries multirésistantes** qui restent sensibles à cet antibiotique
- Méningite ou endophtalmie pesteuse parce que d'autres médicaments actifs contre la peste pénètrent mal dans ces espaces

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

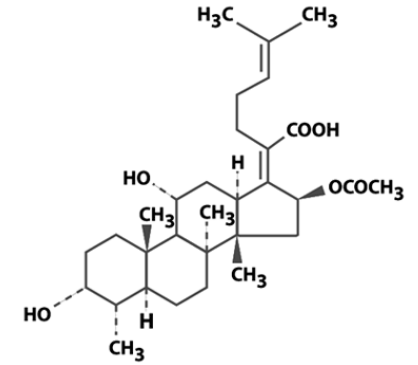
- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

## Acide fusidique - Cible - Mécanisme d'action

➤ Blocage de l'étape de translocation de la traduction Stabilisation du complexe ribosome-facteur d'élongation G-GDP (=EF-G-GDP) → Absence de recyclage de l'EF-G-GDP en EF-G-GTP → Arrêt de l'incorporation de nouveaux acides aminés dans la chaîne peptidique en cours d'élongation.



## Acide fusidique - Mécanisme de résistance

**Résistance naturelle des bacilles à Gram négatif** : imperméabilité

Les résistances que l'on peut voir survenir chez des germes habituellement sensibles à l'acide fusidique sont des résistances de type chromosomique à un seul échelon (gène *fusA* encodant le facteur d'élongation EF-G)

**L'acide fusidique étant susceptible d'entraîner rapidement la sélection de mutants résistants, il est nécessaire de l'utiliser en association dans les infections systémiques sévères**

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

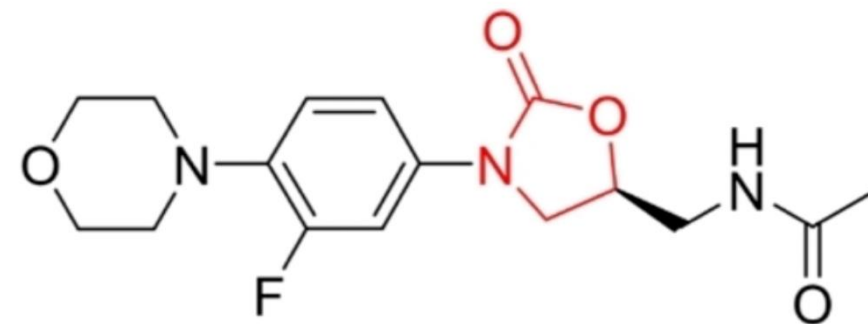
- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

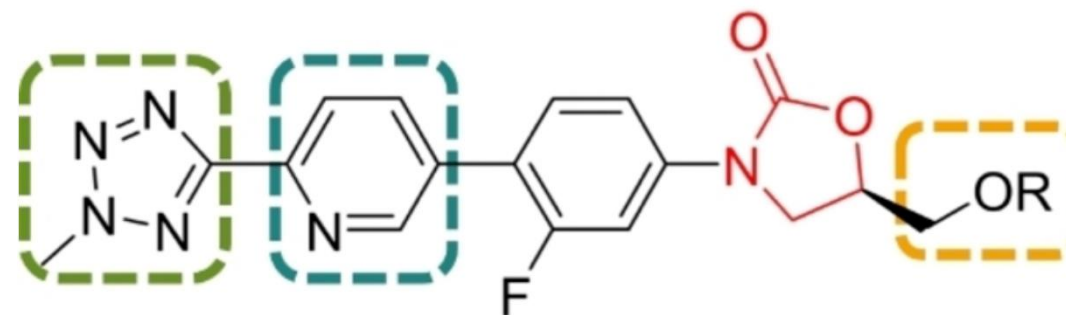
# Propriétés physicochimiques

- Biodisponibilité proche de 100 %
- Longue demi-vie (5 heures) : prise biquotidienne
- Diffusion tissulaire large notamment dans le poumon, LCR et l'os
- Aucun ajustement posologique nécessaire chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique
- Bactériostatique



Linezolid (1)

- Activité sur certains mécanismes de résistance au linézolide
- Demi-vie plus longue que le linézolide : 12 h



R = H, Tedizolid (2)

R = PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, Tedizolid Phosphate (3)

D-ring

C-ring

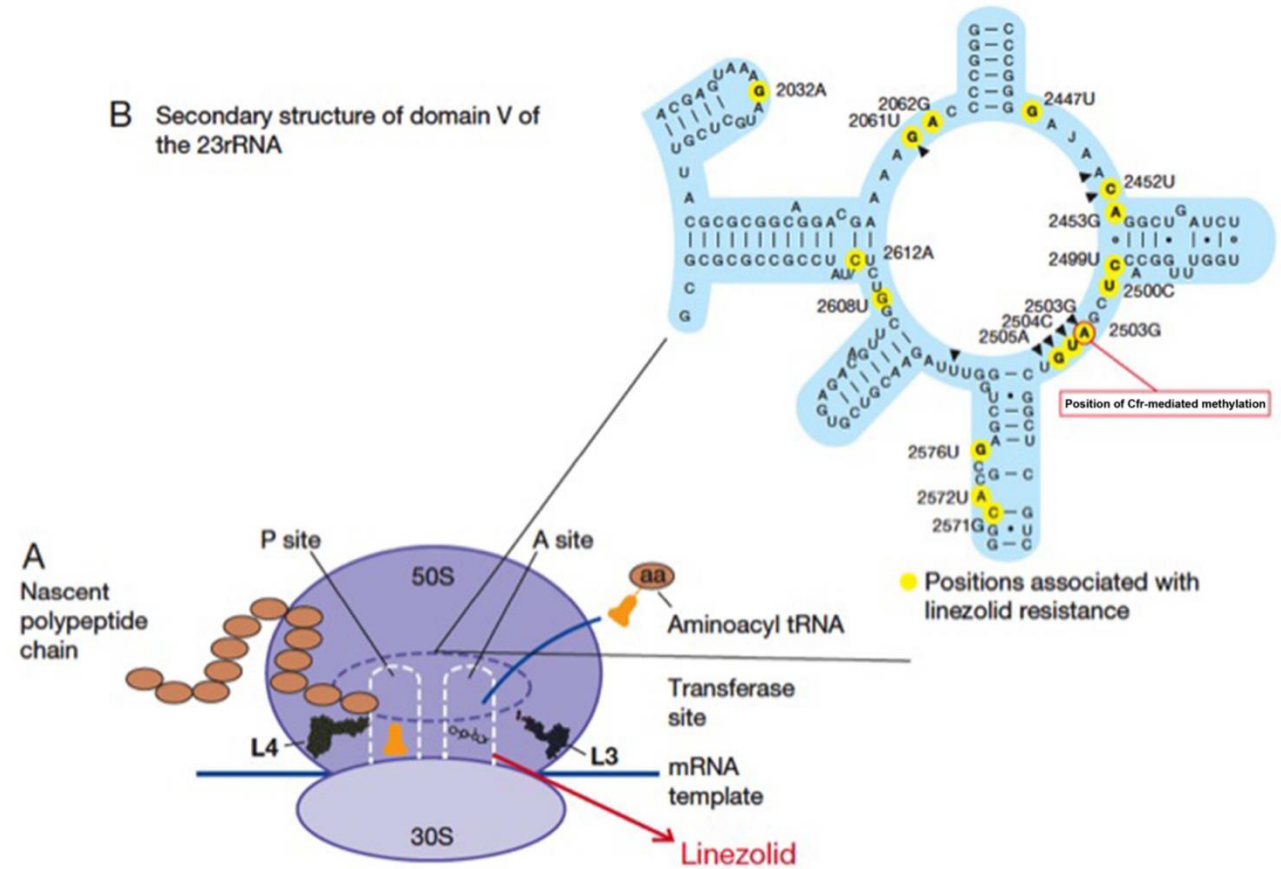
B-ring

A-ring

C5 side chain

# Cible - Mécanisme d'action

- Inhibition l'initiation de la traduction en bloquant l'arrivée du nouvel ARNt
- Action sur des sites différents (ARN 23S) de ceux des autres antibiotiques inhibiteurs de la traduction (macrolides), ce qui explique l'absence (ou le peu) de résistances croisées



**FIGURE 4** Schematic representation of the mechanism of action and resistance to linezolid. **(A)** Linezolid interferes with the positioning of aminoacyl-tRNA by interactions with the peptidyl-transferase center (PTC). Ribosomal proteins L3 and L4 associated with resistance are shown. **(B)** Representation of domain V of 23S rRNA showing mutations associated with linezolid resistance. Position A2503, which is the target of Cfr methylation, is highlighted. Adapted from reference [92](#).

## Spectre d'activité

- **Inactif contre les bactéries à Gram négatif aérobie ou aéro-anaérobie facultatif** (Pseudomonas, Acinetobacter, Enterobacterales)
- Spectre d'activité principal :
  - Streptocoques
  - Entérocoques, y compris entérocoques résistants à la vancomycine
  - Staphylocoques, y compris *S. aureus* résistant à la méthicilline (SARM) et d'autres souches résistantes à d'autres classes d'antibiotiques
  - Mycobactéries, dont *Mycobacterium tuberculosis*
  - Anaérobies, tels que *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, et *Bacteroides* spp et peptostreptocoques

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

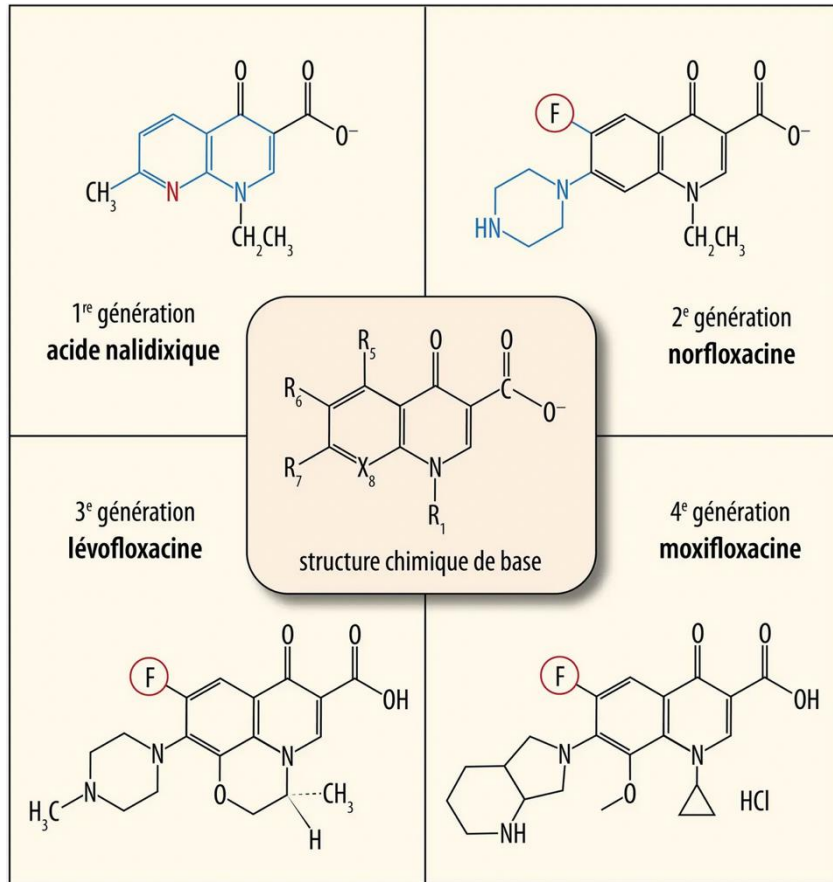
- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Principales quinolones

Les fluoroquinolones ont une **activité bactéricide concentration-dépendante**



lead compound	nalidixic acid	oxolinic acid	norfloxacin	ciprofloxacin	levofloxacin	moxifloxacin
generation 0	1st generation	2nd generation		3rd generation	4th generation	
no clinical use	mostly not in use	most of the introduced molecules remain in use				
Gram spectrum		Gram spectrum				
-	-	- and some +		- and more +		- and many+
potency						

Les quinolones sont le plus souvent classées par génération

Les dernières générations possèdent un spectre d'activité étendu vers les Gram +

# Spectre d'activité

## **Quinolone de première génération: essentiellement entérobactéries**

- Fluméquine (APURONE) - sera prochainement retirée du marché suite à la réévaluation européenne qui a jugé sa balance bénéfice-risques défavorable

## **Fluoroquinolones (2ème génération): élargissement vers SASM, *P. aeruginosa*, intracellulaires**

### **Fluoroquinolones urinaires**

- Norfloxacin (NOROXINE)
- Loméfloxacine (LOGIFLOX)

### **Fluoroquinolones systémiques**

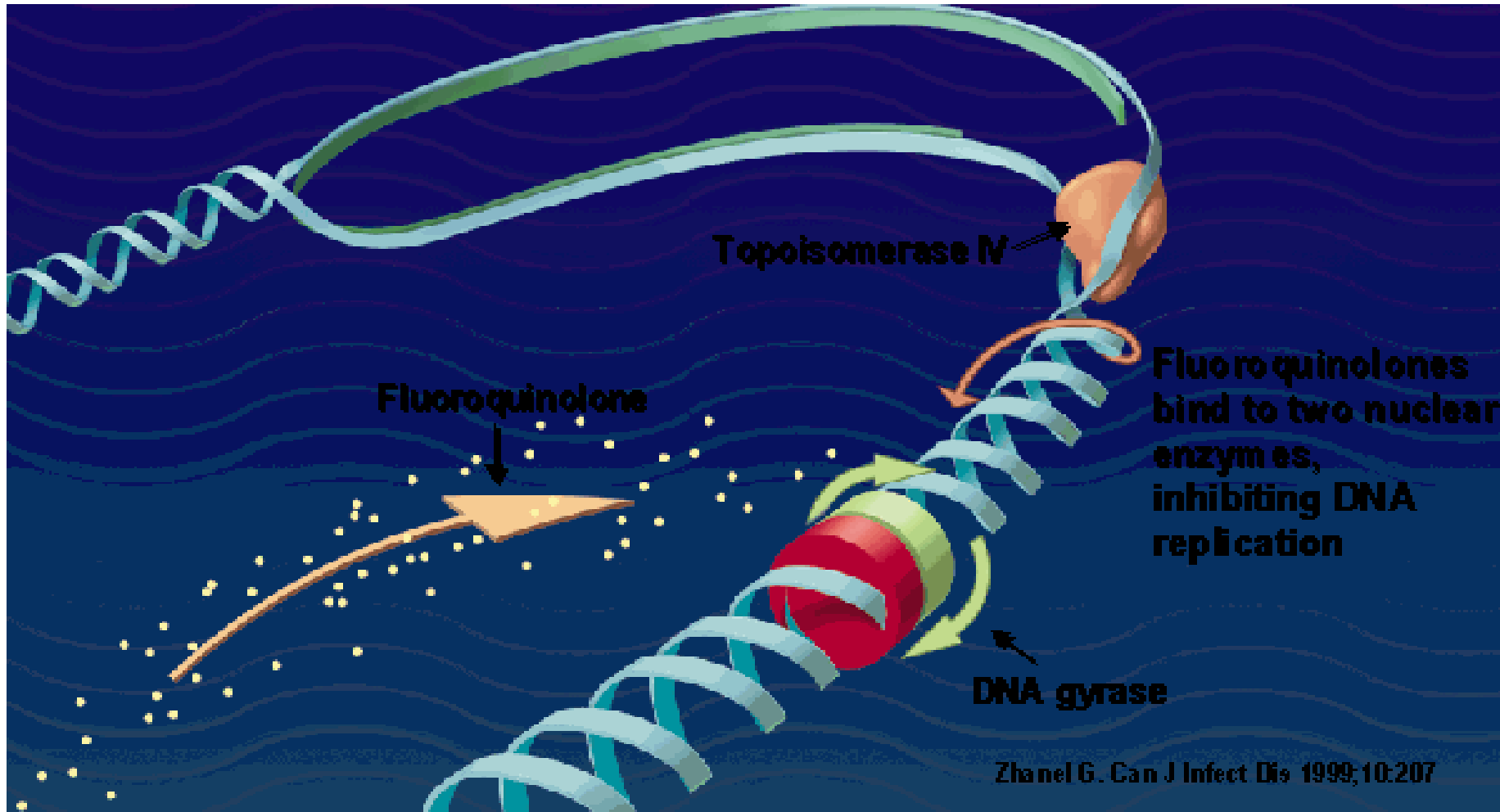
- Ofloxacine (OFLOCET)
- Ciprofloxacine (CIFLOX)

## **Fluoroquinolones anti-pneumococciques (3ème et 4ème génération): élargissement vers streptocoques et anaérobies**

- Levofloxacine (TAVANIC), forme levogyre de l'ofloxacine présentant la même PK, le même spectre mais des CMI 2 fois plus faibles
- Moxifloxacine (IZILOX)

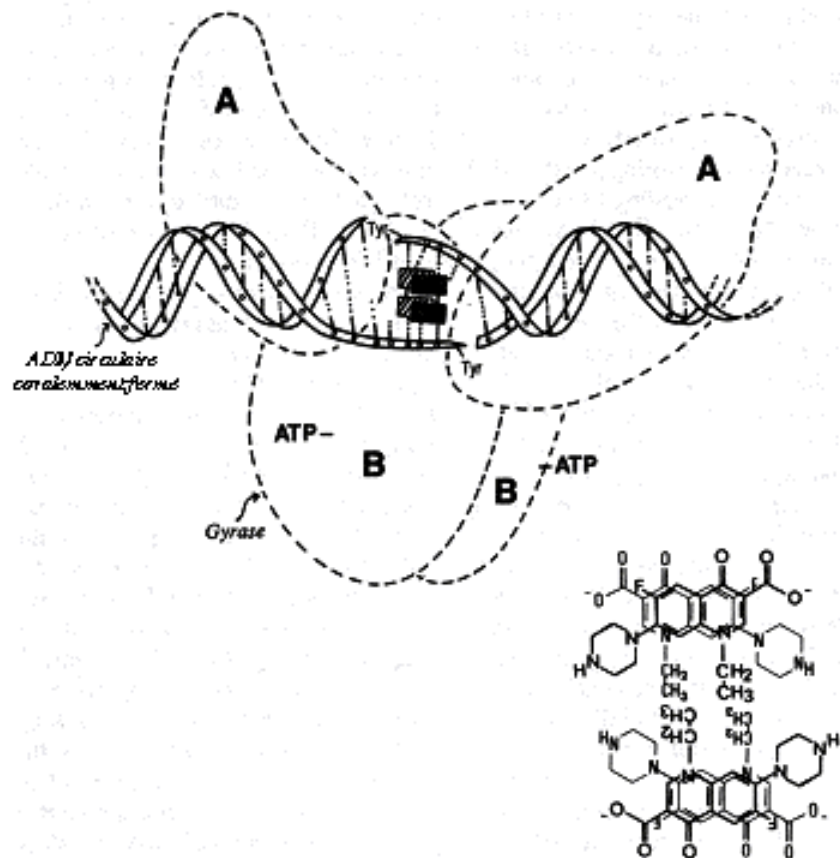
## Cible - Mécanisme d'action

Inhibition de la topoisomérase IV (+) et de l'ADN gyrase (+++)



## Cible - Mécanisme d'action

Interaction avec le site catalytique (**QRDR**) de l'**ADN gyrase** et de la **topoisomérase IV** → Blocage du compactage et du relâchement de l'ADN indispensable aux fonctions de réplication et de transcription.



L'activité antibactérienne Gram - passe surtout par l'inhibition des activités **ADN gyrases** tandis que l'activité anti-**Gram+** semble passer par le blocage de la **topoisomérase IV**

# Pharmacocinétique

- La **biodisponibilité orale** des quinolones est **excellente**

Molécule	Biodisponibilité	t1/2 (h)	Posologie IV	Posologie orale
Norfloxacine	50	4-5	-	2x400 mg
Péfloxacine	>90	10	2x400 mg	2x400 mg
Ciprofloxacine	60-80	3-5	2x200 mg ou 2x400 mg	2x500 mg ou 2x750 mg
Ofloxacine	85-95	5-7	2x200 mg	2x200 mg
Levofloxacine	>90	6-8	1x500 mg	1x500 mg
Moxifloxacine	90	10	1x400 mg	1x400 mg

- Diffusion exceptionnelle, partout** (os, poumons, tissus mous, oeil...), faible poids, faible liaison aux protéines, lipophilie
- Volume de distribution important**

# Pharmacocinétique

Élimination variable selon la molécule, inchangée dans l'urine (ofloxacine, levofloxacine, ciprofloxacine) ou sous forme de métabolites dans la bile (moxifloxacine)

**Adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale:** ofloxacine, levofloxacine, ciprofloxacine

**Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique:** moxifloxacine (CI en cas d'IH sévère)

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine**
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Caractéristiques pharmacocinétiques

La rifabutine, la rifampicine et la rifapentine ont une pharmacocinétique, des spectres antimicrobiens et des effets indésirables semblables

## **Bonne absorption**

**Large distribution** dans les tissus et les liquides, y compris dans le LCR

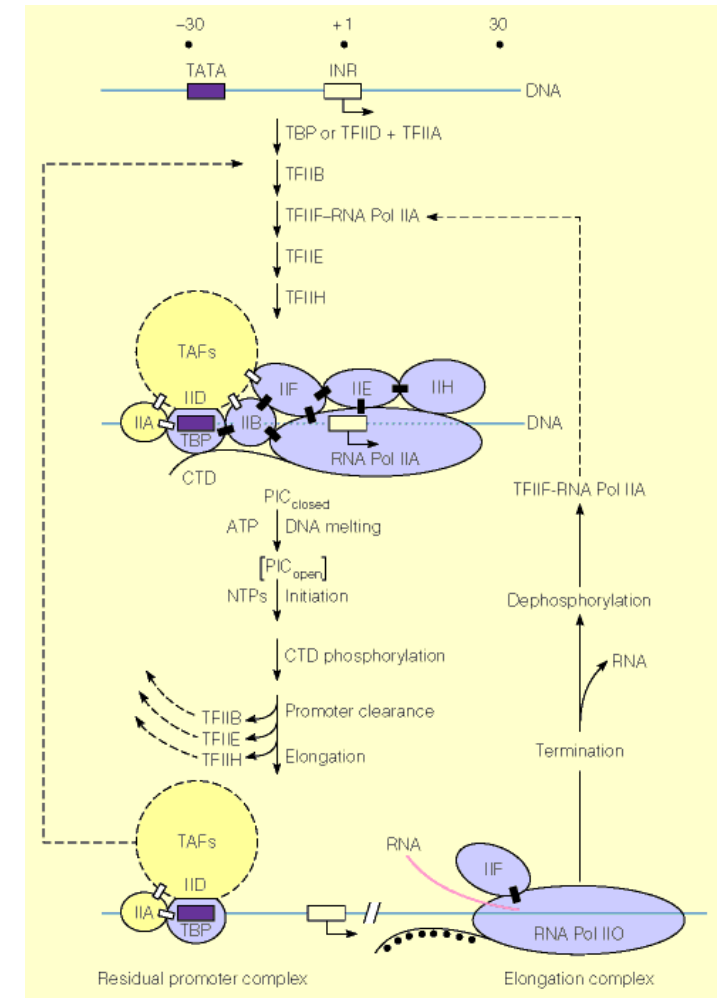
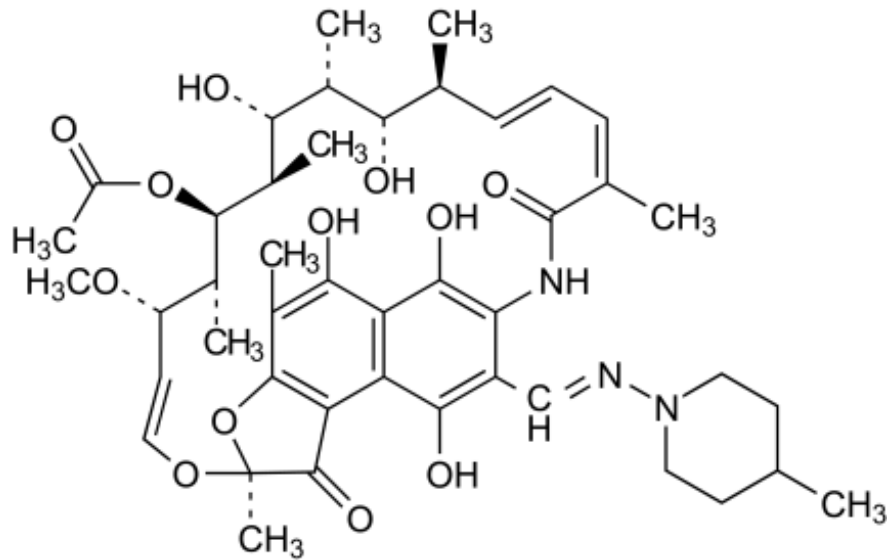
La rifampicine se concentre dans les polynucléaires et les macrophages, ce qui facilite l'élimination bactérienne dans les abcès

## **Métabolisme hépatique**

**Élimination dans la bile** et dans une bien moindre mesure urinaire

# Rifamycine - Cible - Mécanisme d'action

- Inhibition de la transcription de l'ADN en ARNm catalysée par la polymérase ADN dépendante.
- Blocage de la formation du complexe d'initiation de la transcription par interactions avec l'ARN polymérase bactérienne.



# Spectre d'activité

- Les **résistances apparaissent rapidement** de sorte que la **rifampicine est rarement utilisée seule**
- Spectre : La plupart des microorganismes Gram positifs *et Mycobacterium spp*
- **Principales indications**
  - **Tuberculose**
  - Les infections à **mycobactéries atypiques** (sauf les mycobactéries à croissance rapide, telles que *Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonae*, ou *M. abscessus* qui sont naturellement résistantes)
  - La lèpre (*Mycobacterium leprae*) avec la dapsonne (avec ou sans clofazimine)
  - Les **infections staphylococciques** y compris les ostéomyélites, les endocardites sur prothèse valvulaire et les infections impliquant des corps étrangers tels que les prothèses articulaires (**avec d'autres antibiotiques antistaphylococciques**)
  - **Prophylaxie des sujets contacts de méningite à méningocoque** ou à *Haemophilus influenzae* de type b

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminocyclitol
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

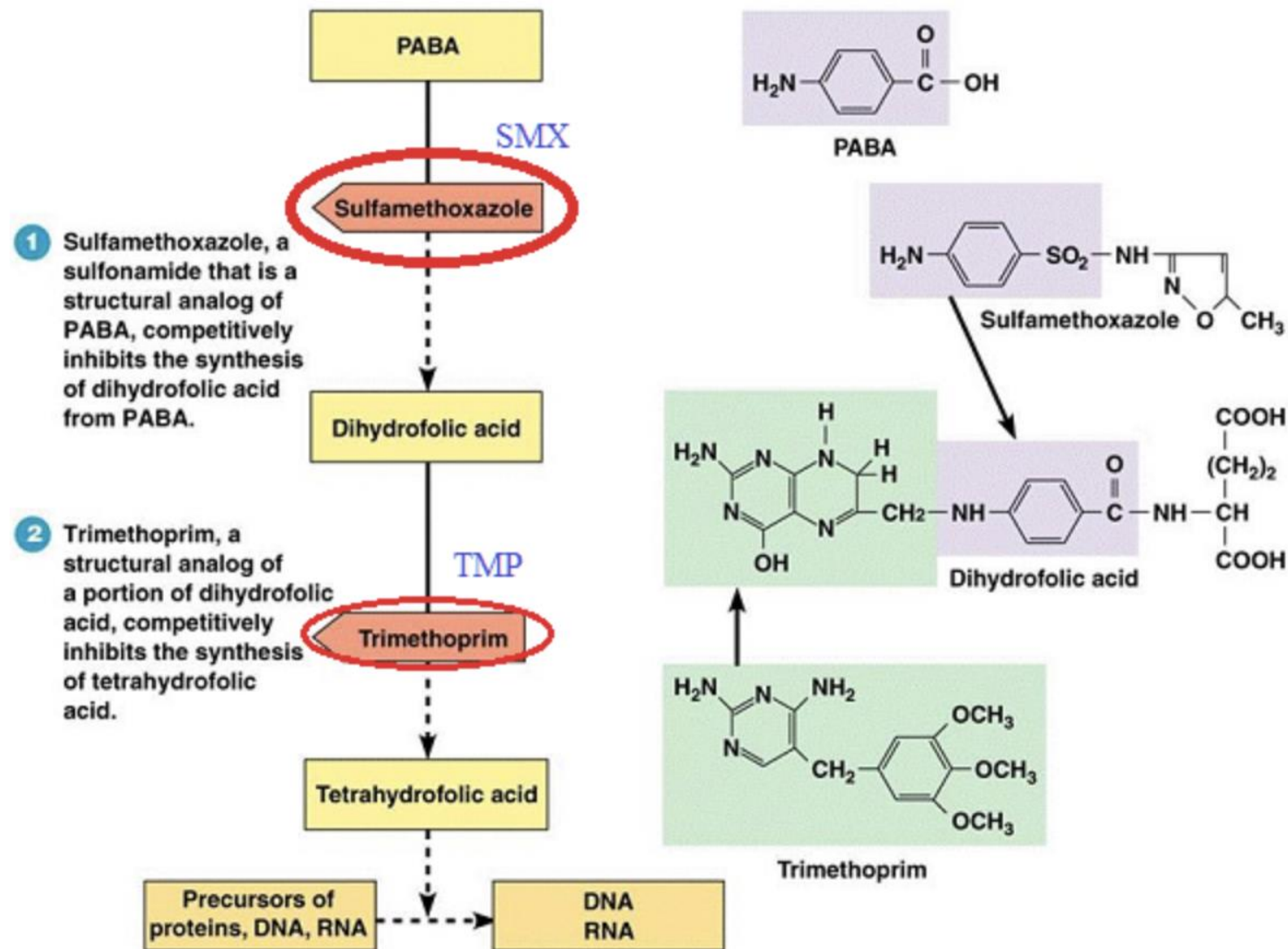
# Cible - Mécanisme d'action

➤ **Inhibition de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques** : analogie structurale → substrats suicides

➤ **Sulfamides** : inhibition de la dihydroptéroate synthétase (DHPS)

➤ **Triméthoprime** : inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR)

➤ **Association synergique** par actions au niveau de 2 étapes d'une même voie de synthèse → **Bactéricidie**



## Pharmacocinétique

- Les deux antibiotiques sont **bien absorbés par voie orale**
- **Élimination urinaire**
- Demi-vies plasmatiques similaires d'environ 11 heures
- **Pénètrent bien dans les tissus et les liquides** de l'organisme, y compris le LCR
- Le **triméthoprime est concentré** dans le **tissu prostatique**

# Spectre d'activité

Le TMP et le TMP/SMX sont **actifs** contre :

- Un large spectre de bactéries Gram positives (dont certaines souches de *Staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline)
- Un large spectre de bactéries Gram négatives
- Protozoaires *Cystoisospora* et *Cyclospora* spp
- Le champignon *Pneumocystis jirovecii*

L'**association TMP/SMX** est inactive contre :

- Les anaérobies
- *Treponema pallidum*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Mycoplasma*
- *Pseudomonas aeruginosa* (efflux +++)

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminocyclitol
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

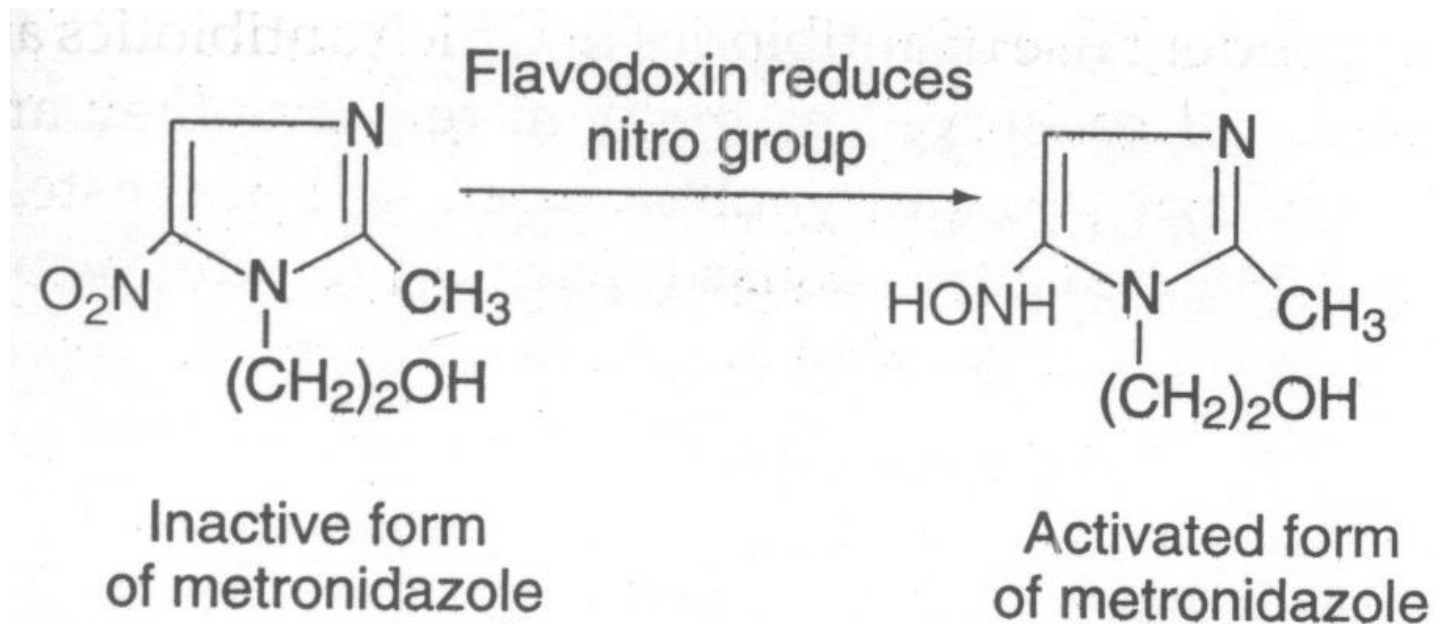
- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

## Cible - Mécanisme d'action

Réduction de groupements nitrés par la bactérie → oxydation de l'ADN bactérien (région riche en adénine et thymine) + production d'ions superoxyde générateurs de radicaux libres → coupure de l'ADN → Mort de la bactérie



# Pharmacocinétique

- Le métronidazole oral est **bien absorbé**. Il n'est habituellement **administré en IV que si les patients ne peuvent pas être traités par voie orale**
- **Très bonne diffusion** dans les liquides de l'organisme et dans le LCR à concentrations élevées
- Le métronidazole est vraisemblablement métabolisé dans le foie et principalement **excrété dans l'urine**, mais son élimination n'est pas diminuée en cas d'insuffisance rénale
- Le **tinidazole a une demi-vie légèrement plus longue que le métronidazole**, ce qui permet une administration moins fréquente.

# Spectre d'activité

Indication	Commentaires
Des infections dues à des bactéries <b>anaérobies</b> obligatoires (p. ex., infections intra-abdominales, pelviennes, des tissus mous, parodontales et odontogènes; abcès du poumon)	Souvent utilisé avec d'autres antimicrobiens dans le cas des infections potentiellement polymicrobiennes
<b>Vaginite bactérienne</b>	Antibiotique de choix
Infections du système nerveux central ( <b>méningite</b> , <b>abcès cérébral</b> )	—
Septicémie	—
Prophylaxie avant chirurgie intestinale, diarrhée induite par	—
<b>Diarrhée à <i>Clostridioides</i> (anciennement appelé <i>Clostridium</i>) <i>difficile</i></b> (colite pseudo-membraneuse)	<u>N'est plus recommandé comme antibiotique de première intention</u> Ne doit être envisagé que dans les cas bénins lorsque la vancomycine et la fidaxomicine ne sont pas disponibles, ou administrée en IV en association avec la vancomycine dans les cas graves
Ulcères gastroduodénaux dus à <b><i>Helicobacter pylori</i></b>	Pour le traitement et la prévention des rechutes Utilisé avec d'autres médicaments
<b>Acné rosacée</b>	Utilisation topique ou orale

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

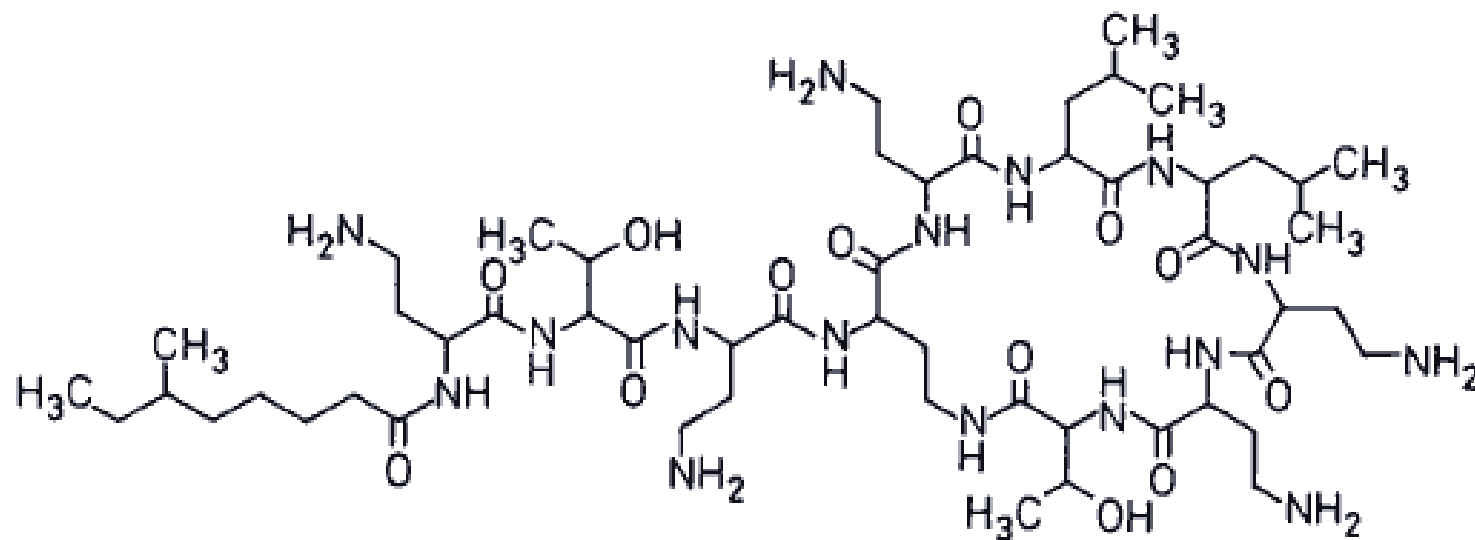
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

## Caractéristiques

2 composés majeurs produits par *Paenibacillus (Bacillus) polymyxa* : Polymyxine B et polymyxine E (colistine)

ATB bactéricides actifs sur les BGN (sauf *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, *Serratia*, *Burkholderia*)

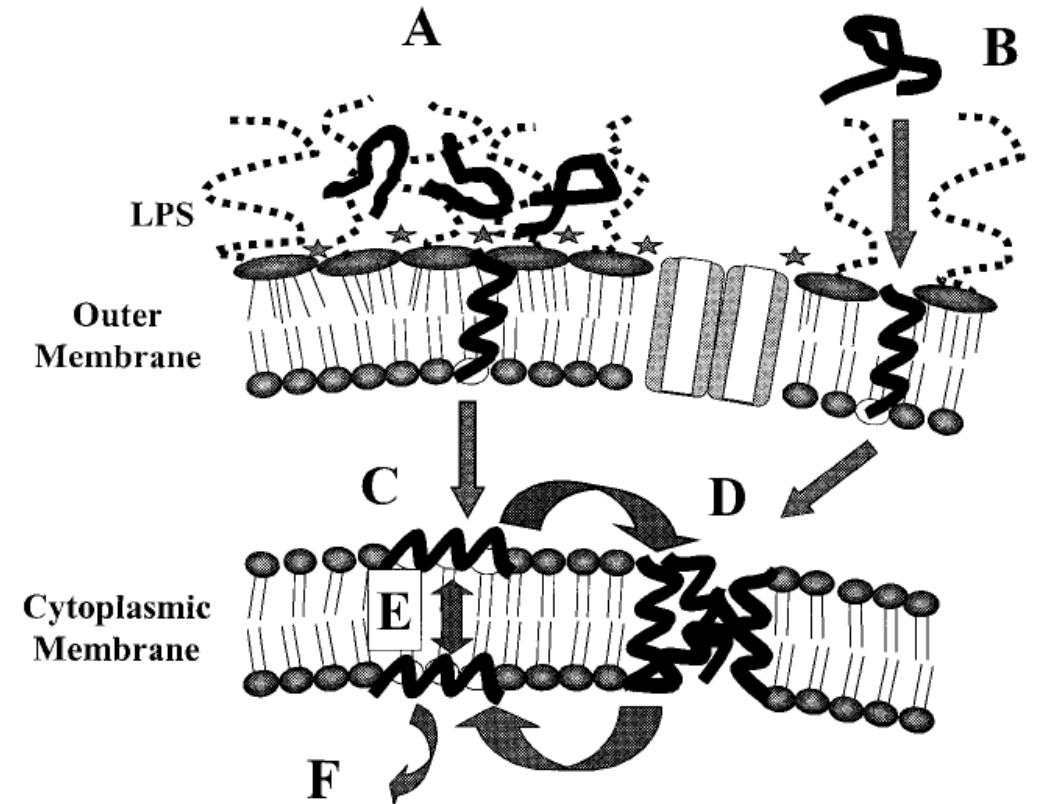


polymyxine E (colistine)

# Mécanisme d'action

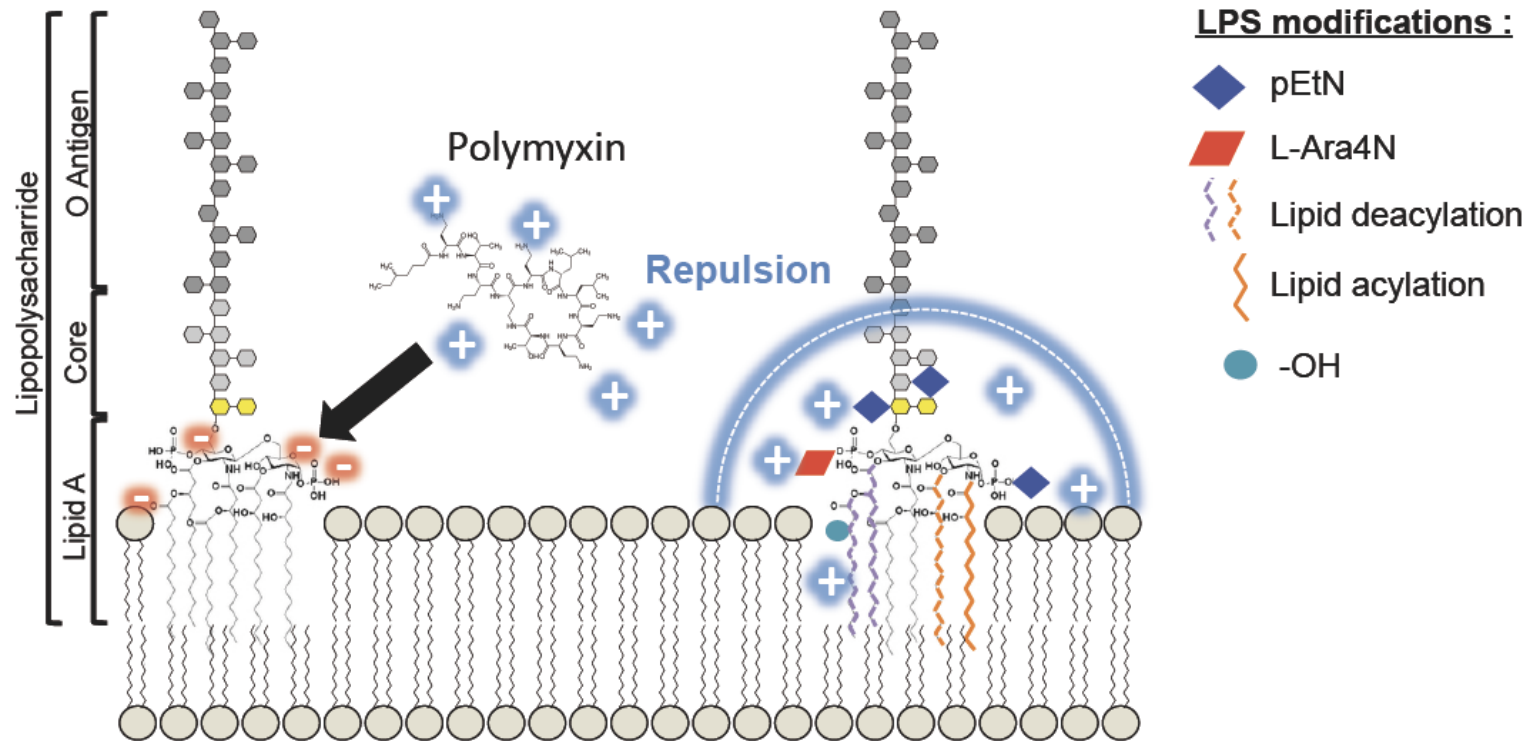
Désorganisation de la membrane lipidique externe puis de la membrane cytoplasmique → Fuite des composants intra-cytoplasmiques et libération d'enzymes lytiques → Mort de la bactérie

- ✓ Polypeptides cationiques (1200 Da)  
« détergents »
- ✓ Action d'abord sur la ME puis sur la MC par désorganisation structurale :
  - Perméabilisation ME
  - Dépolarisation MC (arrêt resp.)



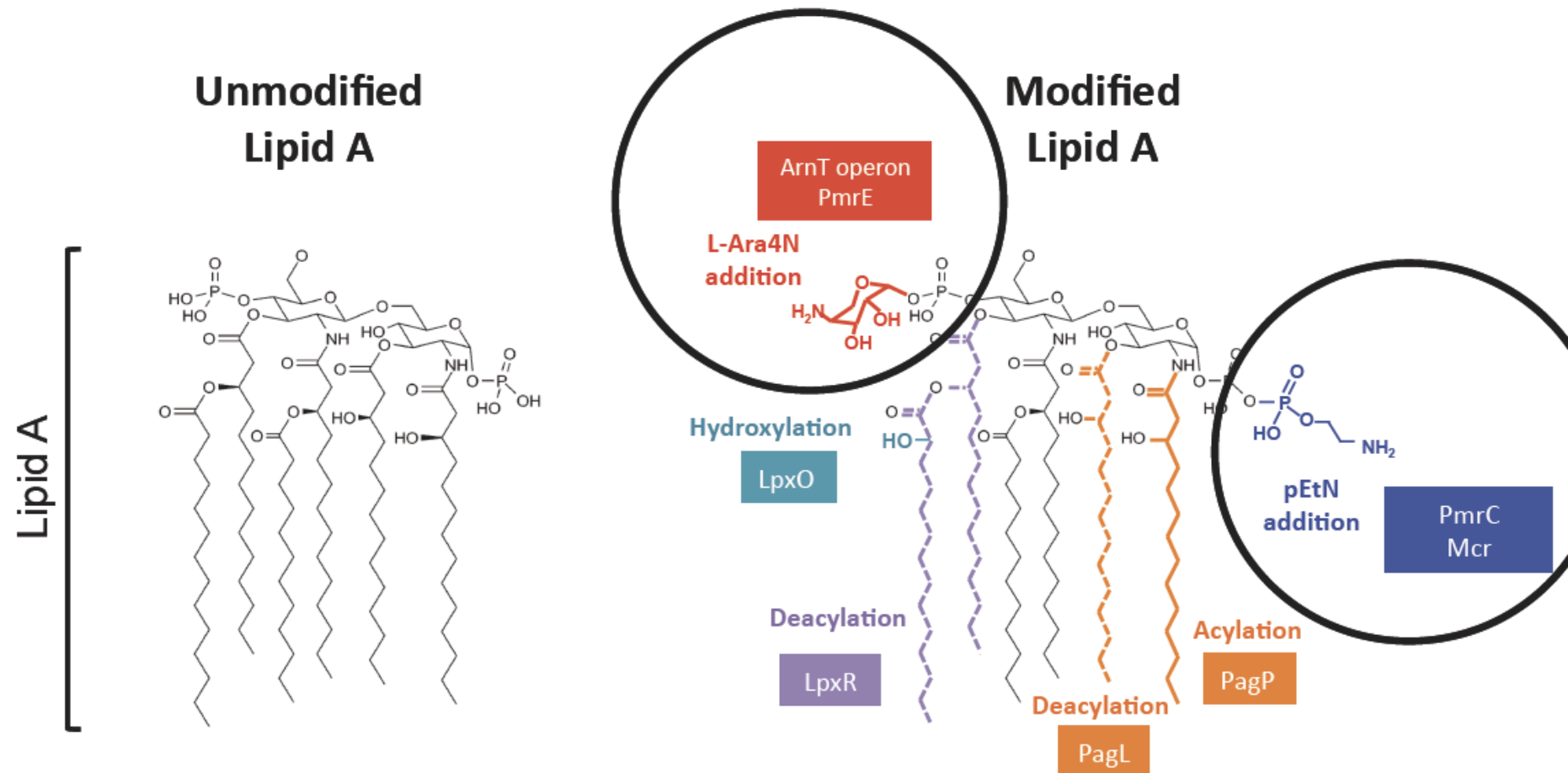
# Mécanismes de résistance

- Actif uniquement sur les bactéries Gram négatif
- Mécanismes de résistance acquise et naturelle :

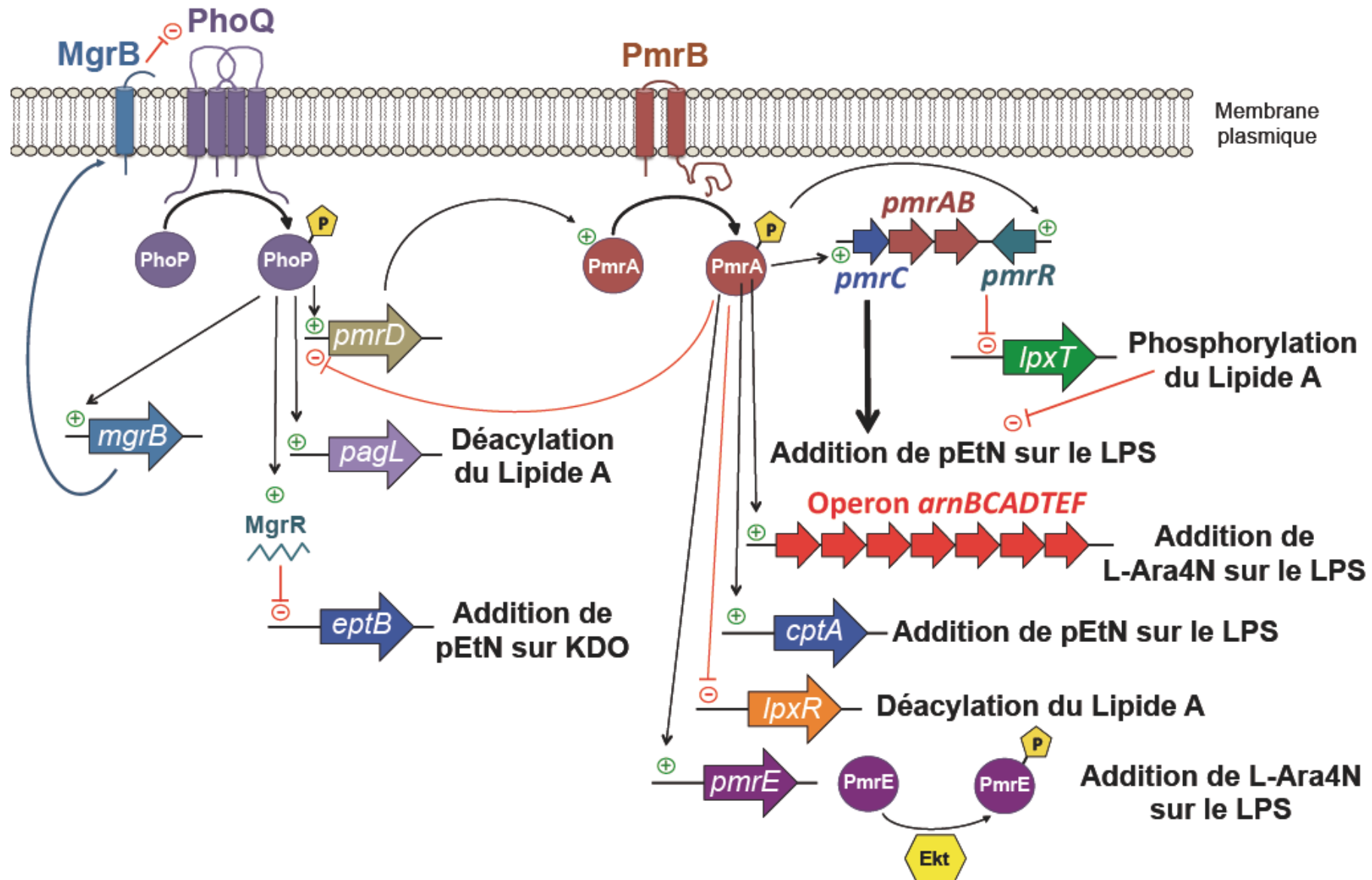


# Mécanismes de résistance

- Ajout de L-Ara-4N et/ou de phosphoethanolamine sur le lipide A



# Mécanismes de résistance



## Principales indications

La polymyxine B et la colistine **ne doivent être utilisées que s'il n'existe pas d'options moins toxiques**. Certaines des nouvelles associations de médicaments bêta-lactames plus des inhibiteurs sont préférables aux traitements à base de polymyxine lorsque cela est possible.

En raison d'une **activité particulièrement faible au niveau des poumons**, ces antibiotiques ne doivent **pas être envisagés pour traiter les pneumonies**.

# PLAN

## 1. Structure de la paroi bactérienne : Gram + / Gram -

## 2. Mécanismes d'action

### 2.1 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse de la paroi

- 2.1.1  $\beta$ -lactamines
- 2.1.2 Glycopeptides / Lipoglycopeptides
- 2.1.3 Autres antibiotiques

### 2.2 Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique

- 2.2.1 Aminosides
- 2.2.2 Macrolides
- 2.2.3 Cyclines
- 2.2.4 Chloramphénicol
- 2.2.5 Acide fusidique
- 2.2.6 Oxazolidinone

### 2.3 Antibiotiques agissant au niveau des acides nucléiques

- 2.3.1 Quinolones
- 2.3.2 Rifampicine
- 2.3.3 Sulfamides et triméthoprim
- 2.3.4 5-nitro-imidazolés

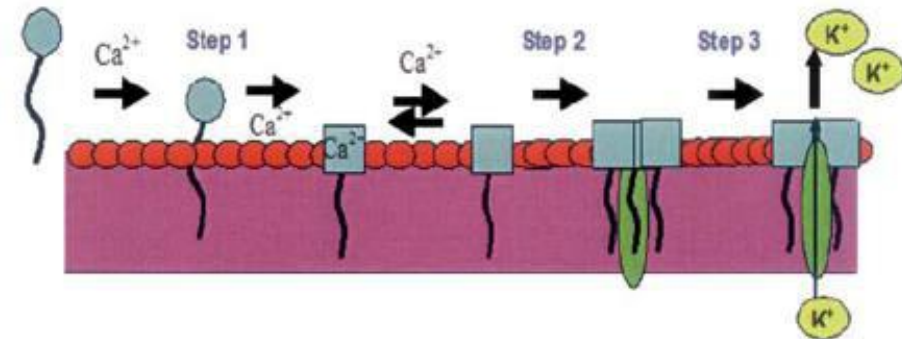
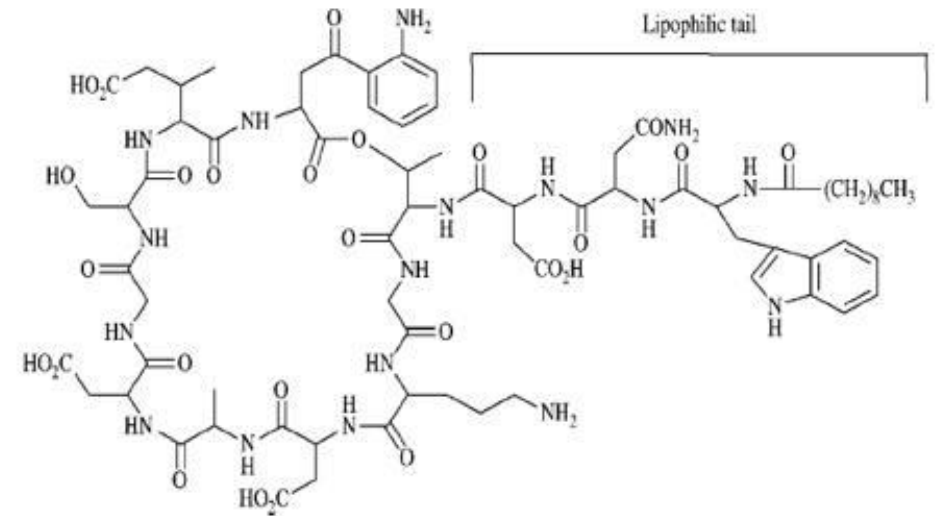
### 2.4 Antibiotiques agissant sur les membranes

- 2.4.1 Polymyxines
- 2.4.2 Lipopeptides

# Cible - Mécanisme d'action

- ✓ ATB **bactéricide rapide** (concentration-dép.) + effet post-ATB
- ✓ Insertion **[Ca<sup>2+</sup>]-dép.** dans la membrane plasmique (↓ charges -)
- ✓ Formation de **pores** qui causent **l'efflux des ions K<sup>+</sup>** d'où dépolarisation
- ✓ Perturbation générale des voies métaboliques (inhibition protéines, AN, PG, lipides)

## Daptomycine



D'après Steenbergen et al., JAC 2005

## Spectre d'activité

La daptomycine est active contre:

- Les **bactéries à Gram positif** (activité à large spectre)
- Bactérie Gram positive **multi-résistante**

La daptomycine est principalement utilisée dans les infections causées par

- *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM)
- *Enterococcus* résistants à la vancomycine (ERV)

La daptomycine n'est **pas recommandée dans le traitement des pneumonies** car elle peut **se lier au surfactant pulmonaire, réduisant ainsi l'activité de la daptomycine** dans le liquide du revêtement épithélial alvéolaire.