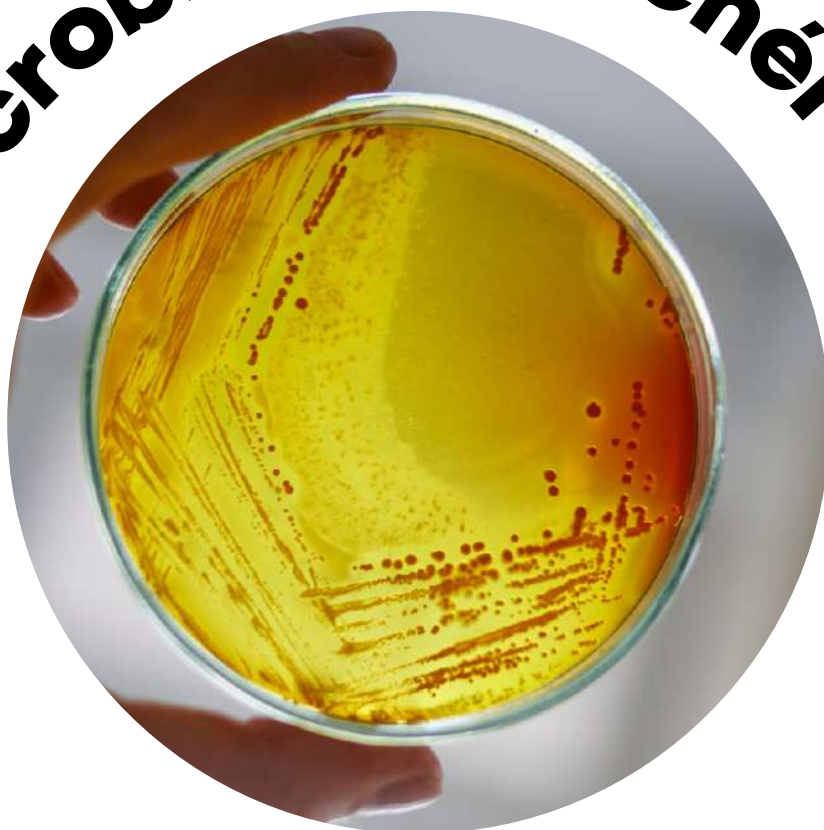


Microbiologie Générale



SCIENCES DE LA
VIE



Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



Etudier



Visiter [Biologie Maroc](#) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

Les Antibiotiques

1- Définition

Toute substance élaborée par un microorganisme capable de :

- **tuer (effet bactéricide)**

ou

- **inhiber (effet bactériostatique) la multiplication d'autres micro organismes**

2-Historique

**En 1928, Première découverte d'un antibiotique:
la moisissure *Penicillium*. (Par Alexander Fleming)**

**En 1940, La mise sur la marché de l'antibiotique
pénicilline (*Pénicilline G*)**

**En 1944, Découverte de la *Streptomycine*
(Par Selman Waksman)**

Classification des Antibiotiques

En fonction de leur origine

Les antibiotiques naturels ou produits par les micro-organismes : Champignons (Pénicilline, Céphalosporine). **Bactéries** (Streptomycine, Chloramphénicol, polypeptides).

Les antibiotiques synthétiques ou produits obtenus entièrement par voie chimique : Sulfamides. Acides nalidixiques.

Les antibiotiques semi-synthétiques : Ces antibiotiques sont obtenus à partir d'une fraction moléculaire naturelle sur laquelle a été greffé un radical chimique.

En fonction de leur spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un antibiotique ou domaine d'action est une liste théorique de toutes les bactéries pouvant être inhibées dans leur croissance ou détruites par un antibiotique donné.

Large spectre : Actif sur la majorité des bactéries Gram positif ou négatif.

Spectre limité : Actif sur les bactéries Gram positif et quelques Gram négatif.

Spectre étroit : Actif uniquement sur certains germes Gram positif ou sur certains Gram négatif ou un genre.

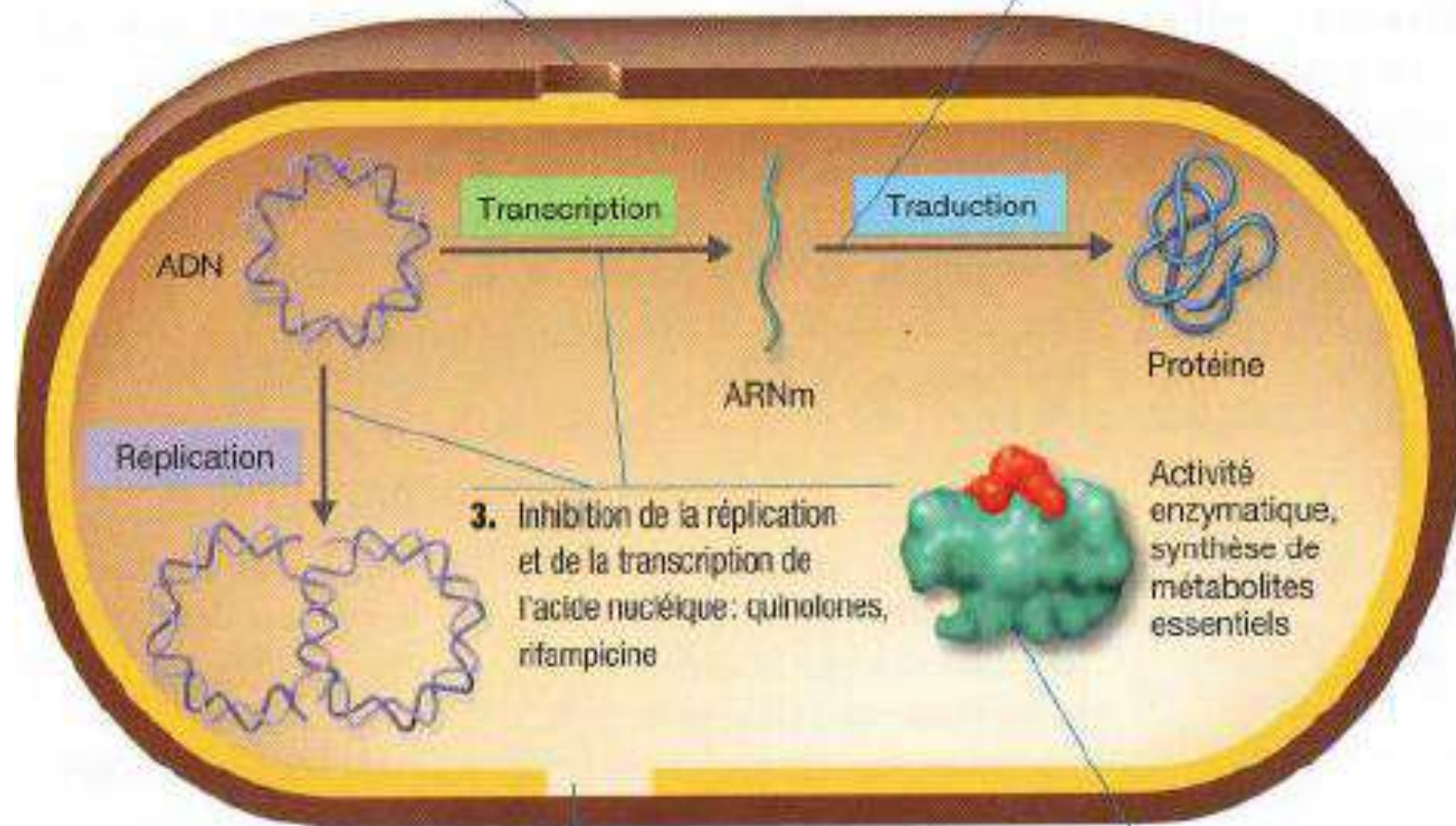
En fonction de leur parenté chimique

La structure de base commune à plusieurs antibiotiques permet de regrouper ces antibiotiques dans une même famille. Les antibiotiques d'une même famille ont en générale le même mécanisme d'action.

Le schéma guide suivant résume les 5 différents mécanismes des antibiotiques.

1. Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire : pénicillines, céphalosporines, bacitracine, vancomycine

2. Inhibition de la synthèse des protéines : chloramphénicol, érythromycine, tétracyclines, streptomycine



3. Inhibition de la réplication et de la transcription de l'acide nucléique : quinolones, rifampicine

Activité enzymatique, synthèse de métabolites essentiels

4. Détérioration de la membrane plasmique : polymyxine B

5. Inhibition de la synthèse de métabolites essentiels : sulfanilamide, triméthoprime

Antibiotiques bactéricides	Antibiotiques bactériostatiques
Bêta-lactamines	Phénicoles
Glycopeptides	Tetracyclines
Fosfomycine	Macrolides et lincosamides
Aminosides	Acide fusidique
Streptogramines	Sulfamides
Sulfamides	Nitrofuranes
Quinolones	
Rifampicine. isoniazide	
Pyrazinamide	
Nitro-imidazoles	
Polymyxines	

Première cible: **LA PAROI**

I - BETALACTAMINES

1 - LES PÉNAMES (pénicillines)

Groupe G : de la pénicilline G

Groupe M : des pénicillines anti staphylococciques

Groupe A : de l' amino-benzylpénicilline (Ampicilline)

Groupe des acyl-uréido-pénicillines

Groupe des amidino-pénicillines

Groupe des Pénames, inhibiteurs des bêtalactamases

2 - LES PÉNÈMES: CARBAPÉNÈMES

3 - LES CÉPHÈMES

Céphalosporines de 1ère génération (C1G).

Céphalosporines de 2ème génération (C2G).

Céphalosporines de 3ème génération (C3G).

4 – MONOBACTAMES

Le noyau des céphalosporines peut être modifié pour acquérir diverses propriétés.

II – FOSFOMYCINES

III – GLYCOPEPTIDES

Deuxième cible: **LA MEMBRANE**

I - POLYMYXINES

II - GRAMICIDINES ET TYROCIDINE

Troisième cible: **LE RIBOSOME**

I – AMINOSIDES

II - GROUPE DES "M L S"

- MACROLIDES

- LINCOSAMIDES

- SYNERGISTINES

III- PHÉNICOLÉS

IV- TÉTRACYCLINES

V - ACIDE FUSIDIQUE

VI- OXAZOLIDINONES

Quatrième cible: **BLOPAGE DE L'ARNPOLYMÉRISE**

RIFAMYCINES

Cinquième cible: **L'ADN**

I - QUINOLONES

II - FLUOROQUINOLONES

III - PRODUITS NITRÉS

- OXYQUINOLÉINES
- NITROFURANES
- NITRO-IMIDAZOLÉS

Sixième cible: **LA SYNTHÈSE DE L'ACIDE FOLIQUE**

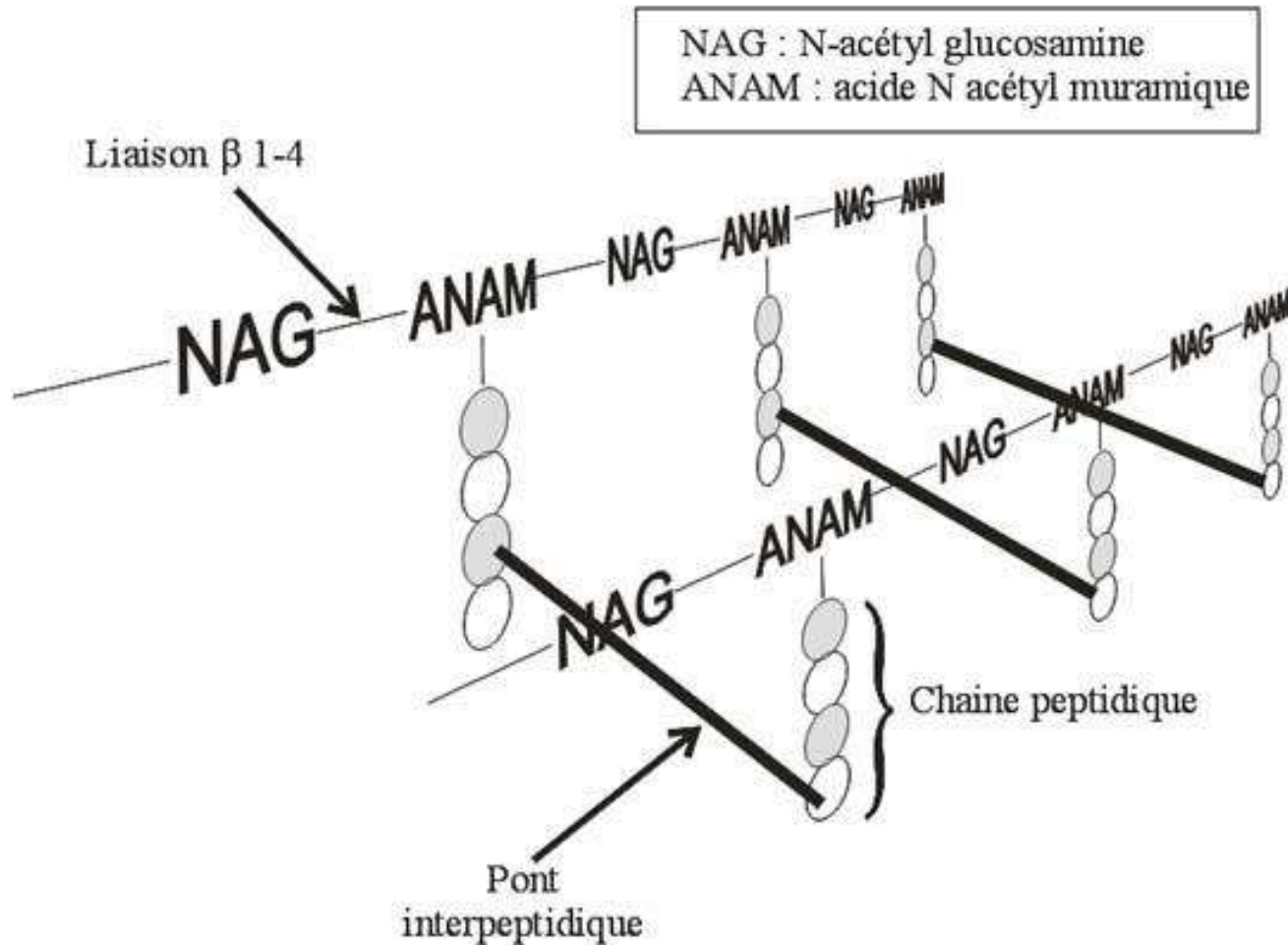
I – SULFAMIDES

II - TRIMÉTHOPRIME

Modes d'action des Antibiotiques

Le mécanisme d'action des antibiotiques antibactériens n'est pas toujours parfaitement élucidé mais on distingue cinq grands modes d'action

I. Action sur la synthèse du peptidoglycane

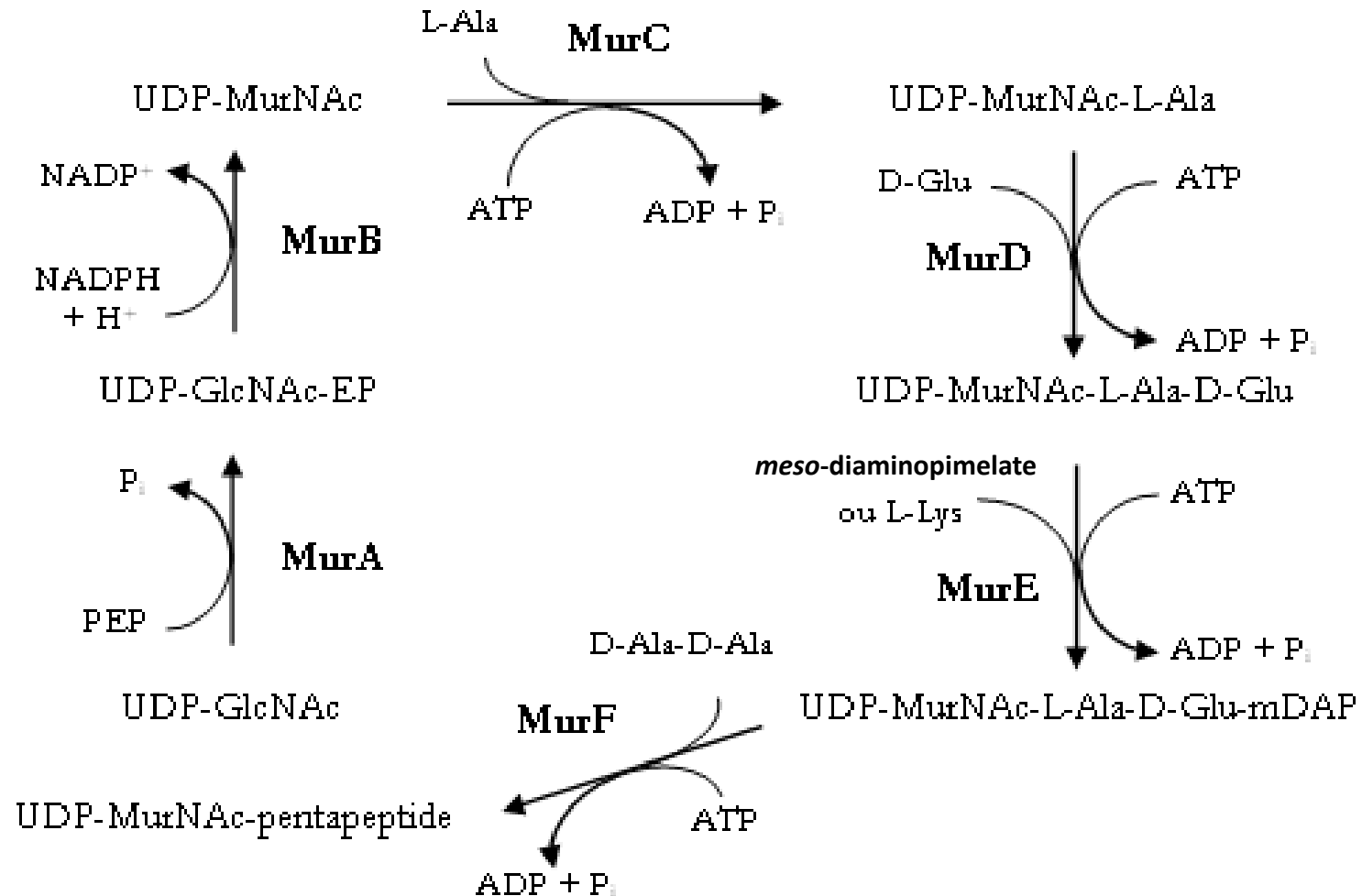


Le peptidoglycane.

Les antibiotiques interférant avec la biosynthèse du peptidoglycane n'auront aucune action sur les bactéries naturellement dépourvues de paroi (mycoplasmes), sur les protoplastes, les sphéroplastes et les formes L.

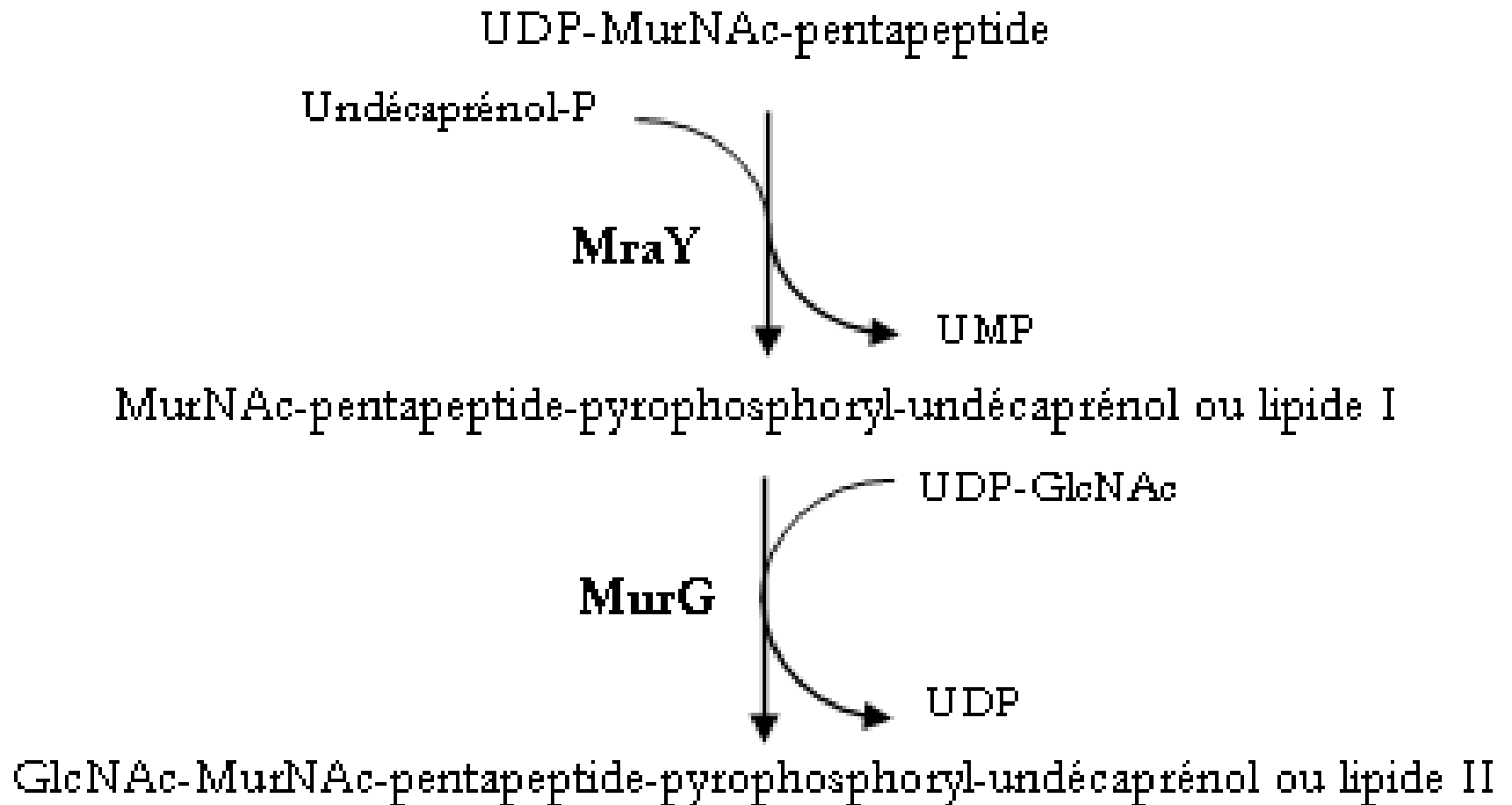
La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue en trois étapes:

1- Étapes cytoplasmiques



La première étape survient dans le cytoplasme et permet la formation du monomère UDP-N-acétylmuramate-pentapeptide (MurNAc-pentapeptide). La première étape de la voie de biosynthèse est le transfert d'un résidu énoypyruvate du phosphoénolpyruvate (PEP) à la position 3 de l'UDP-N-acétylglucosamine (GlcNAc). Cette réaction est catalysée par l'enzyme MurA. Ensuite, MurB, une réductase, catalyse la réduction du groupement énoypyruvate en D-lactate, menant ainsi à la formation de l'UDP-N-acétylmuramate (MurNAc). Finalement, MurC, MurD, MurE et MurF, des amides ligases dépendantes de l'ATP, catalysent l'ajout progressif d'acides aminés au groupe D-lactate réduit pour mener à la formation du MurNAc-pentapeptide

2- Étapes membranaires



La deuxième étape se situe à la membrane cytoplasmique et implique le transfert du précurseur cytoplasmique du cytoplasme à la membrane. Les enzymes impliquées à cette étape de la biosynthèse sont des enzymes membranaires. La réaction de transfert est catalysée par la translocase MraY. L'enzyme transfère le groupement phospho-MurNAc-pentapeptide de l'UDP-MurNAc-pentapeptide à l'accepteur membranaire, undécaprénol-phosphate, pour mener à la formation du MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide I. Par la suite, la transférase MurG ajoute un résidu GlcNAc au lipide I pour former le GlcNAc-MurNAc-pentapeptide-pyrophosphoryl-undécaprénol ou lipide II

3- Étapes pariétales

Le lipide II, avec le transporteur membranaire en moins, correspond à un monomère. Cette unité disaccharide–pentapeptide est considérée comme l'unité de base du PG et est ajoutée au PG préexistant

Le lipide II est ensuite transféré au périplasme par un mécanisme inconnu. La dernière étape de biosynthèse est catalysée par des PLPs et implique des réactions de transglycosylation et de transpeptidation. Lors de la transglycosylation, il y a élongation de la chaîne de glycanes. En fait, l'extrémité réduite du MurNAc du PG naissant lié à la membrane est transférée au résidu GlcNAc du PG préformé et entraîne la relâche concomitante de l'undécaprénol-pyrophosphate. L'accepteur membranaire sera ensuite déphosphorylé pour être réutilisé. Au cours de la transpeptidation, il y a formation d'une liaison entre l'extrémité N-terminale du troisième acide aminé (mDAP ou L-Lys) et l'extrémité C-terminale de l'avant dernier résidu D-Ala du pentapeptide. La réaction de transpeptidation est accompagnée du clivage du lien D-Ala-D-Ala pour permettre la formation d'un térapeptide. Ainsi, la forme finale du polymère de peptidoglycane contient une chaîne térapeptidique et non pentapeptidique.

Fosfomycine :

La fosfomycine (ou phosphomycine) inhibe la conversion de l'UDP-N-acétylglucosamine en acide UDP-N-acétylmuramique en se liant par une liaison covalente à un résidu cystéine de la **pyruvyltransférase**.

Bêta-lactamines :

Les beta-lactamines, et donc la pénicilline, empêchent la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane.

En effet, ils possèdent une structure tridimensionnelle semblable à celle du substrat des **enzymes** de cette étape.

Ces enzymes vont ainsi se complexer avec la pénicilline. Le complexe enzyme-substrat est donc instable.

L'enzyme ne peut pas catalyser la réaction avec les bêta-lactamines ce qui entraîne son blocage, donc son inactivité.

La synthèse du peptidoglycane est ainsi interrompue



substrat qui va permettre la synthèse du peptidoglycane



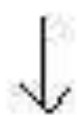
enzyme synthétisant le peptidoglycane



PEPTIDOGLYCANE



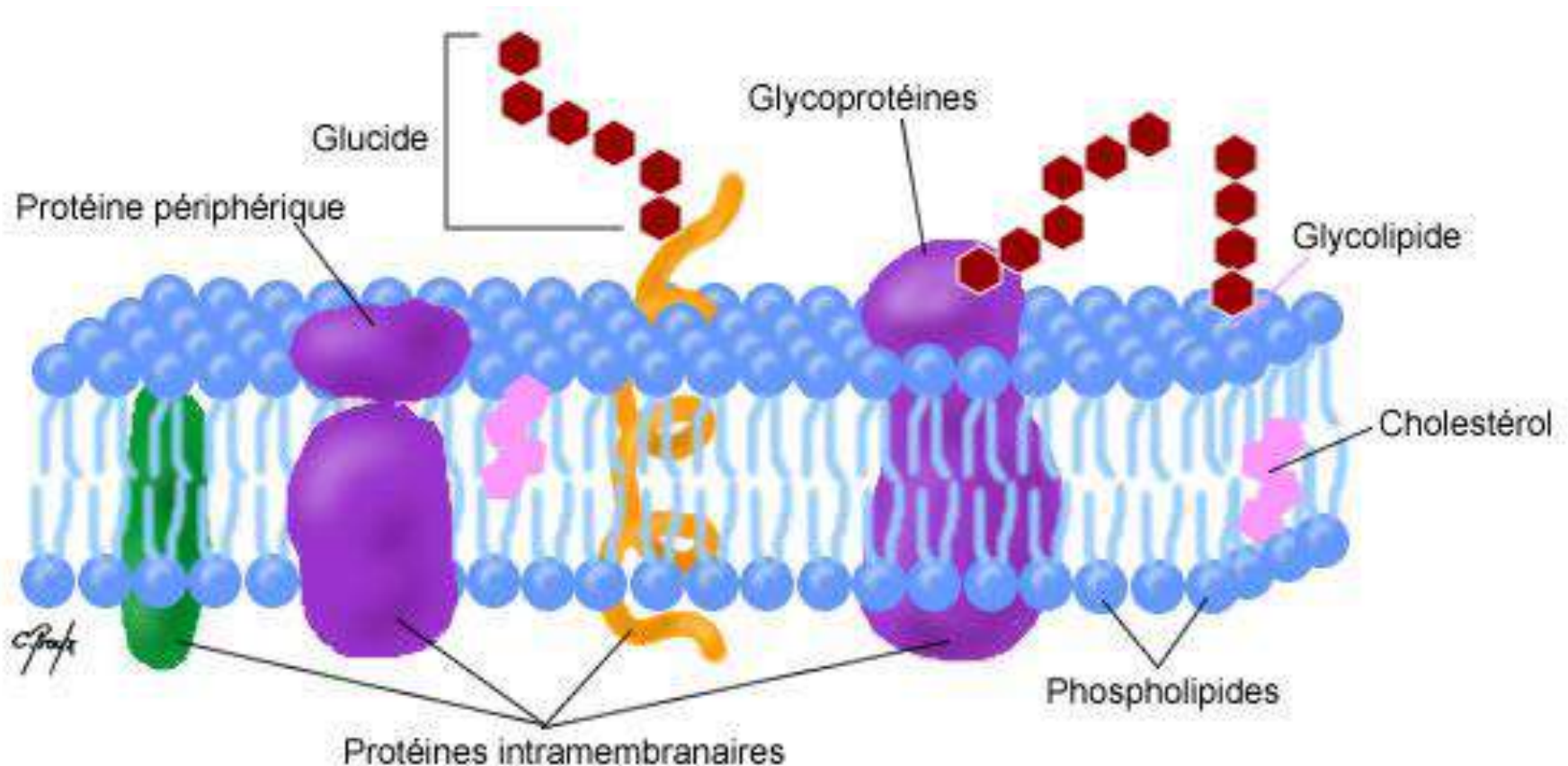
pénicilline



**COMPLEXE ENZYME-SUBSTRAT
INSTABLE : INACTIVITE**

2. Action sur la membrane cytoplasmique

La membrane cytoplasmique est constituée d'une double couche de phospholipides dans laquelle se trouvent insérées de nombreuses molécules (protéines, glycoprotéines, glycophospholipides...).



Par leur extrémité hydrophobe, les antibiotiques notamment les **POLYMYXINES** pénètrent à l'intérieur de la membrane et s'incorporent à la couche lipidique alors que l'extrémité hydrophile reste orientée vers l'extérieur.

Ces antibiotiques se fixent sur les phospholipides de la membrane cytoplasmique, entraînant une altération de la perméabilité de cette membrane. et certaines substances sont éjectées hors de la bactérie ce qui entraîne sa destruction.

Spectre d'action : étroit

Cible: Entérobactéries

3. Action sur la synthèse des protéines

Le ribosome bactérien, est un organelle formé de 2 sous unités (30S et 50S) sur lesquelles peuvent se fixer des antibiotiques.

L'antibiotique peut donc agir sur les ribosomes de la bactérie afin d'empêcher la traduction des nucléotides en acides aminés.

Différentes étapes de la synthèse protéique peuvent être perturbées par les antibiotiques:

- fixation de l' amino-acyl ARNt sur le site amino-acyl.
- formation de la liaison peptidique.
- translocation du peptide néo-formé sur le site peptidyl

1. Antibiotiques altérant la sous-unité 30S

Les Aminosides : Streptomycine, Gentamicine, nétilmicine, Tobramycine, Amikacine.

Ils perturbent la synthèse des protéines au niveau de la fraction 30S du ribosome entraînant la destruction bactérienne. Ils sont **bactéricides**.

Les Tétracyclines:

- Cyclines naturelles (Chlortétracycline (Auréomycine[®]) et Tétracycline base (Tetracyne[®]))

- Cyclines semi-synthétiques (Oxytétracycline (Terramycine[®]), Doxycycline (Vibramycine[®]) et Minocycline (Mynocine[®])).

Ils sont **bactériostatiques**

2. Antibiotiques altérant la sous-unité 50S

- **Les phénicolés:** Chloramphénicol et Thiamphénicol: antibiotiques bactériostatiques à large spectre
- **MLS:** (Macrolides, Lincosamides, Synergistines): Antibiotiques bactériostatiques à large spectre d'activité antibactérienne.

Ces antibiotiques agissent au niveau de la sous unité 50 S du ribosome ce qui entraîne **l'inhibition de la synthèse des protéines**

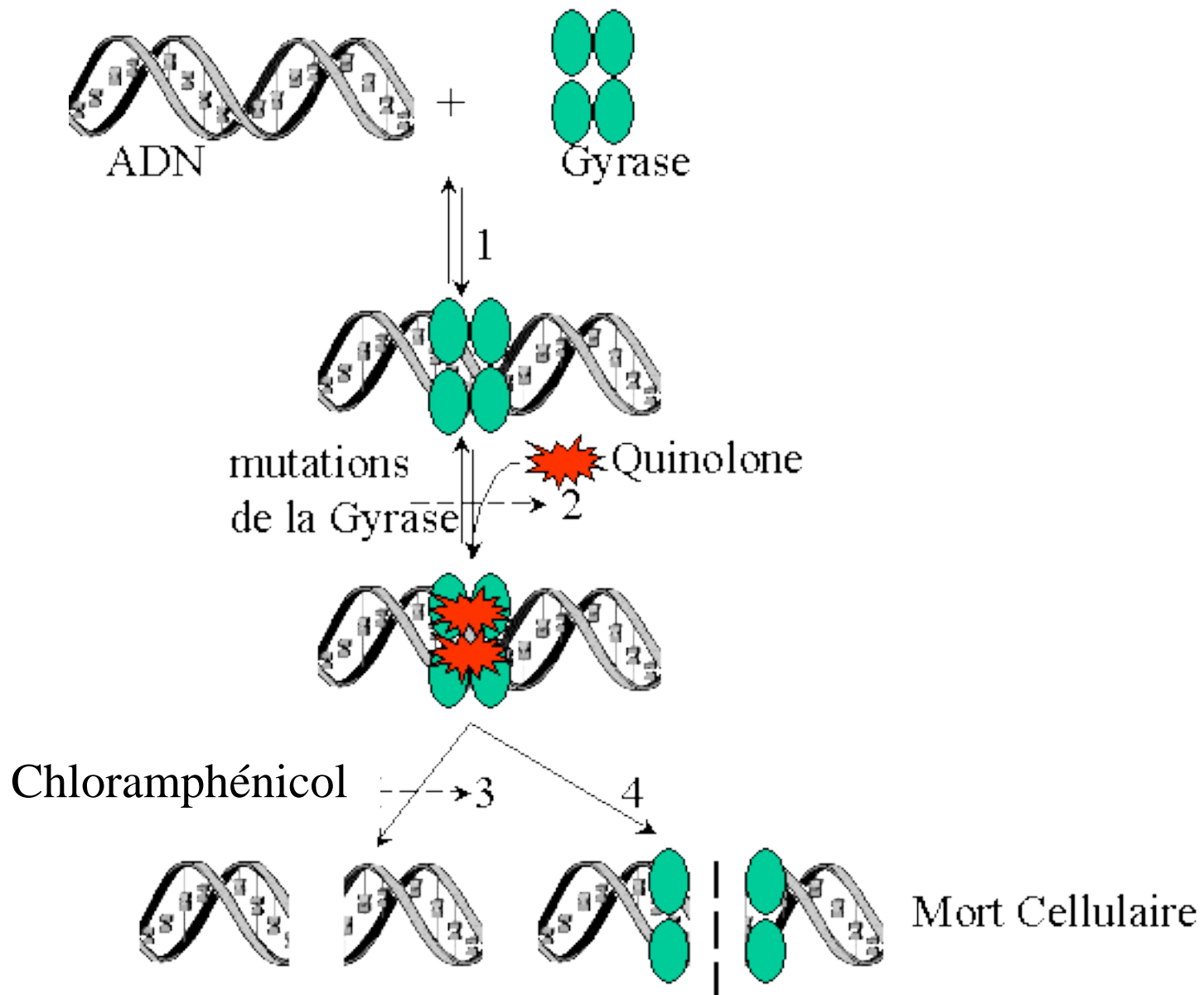
4. Action sur l'ADN

La réplication ou la transcription de l'ADN constituent une cible d'action pour des antibiotiques dont certains, comme **les Quinolones**, sont largement utilisés en thérapie

Les Quinolones

- Agents antibactériens de synthèse traversent la paroi des bactéries à Gram négatif grâce aux porines.
- Pénètrent dans le cytoplasme par diffusion passive
- Agissent sur **l'ADN gyrase (ou topoisomérase II)** et sur **la topoisomérase IV**.

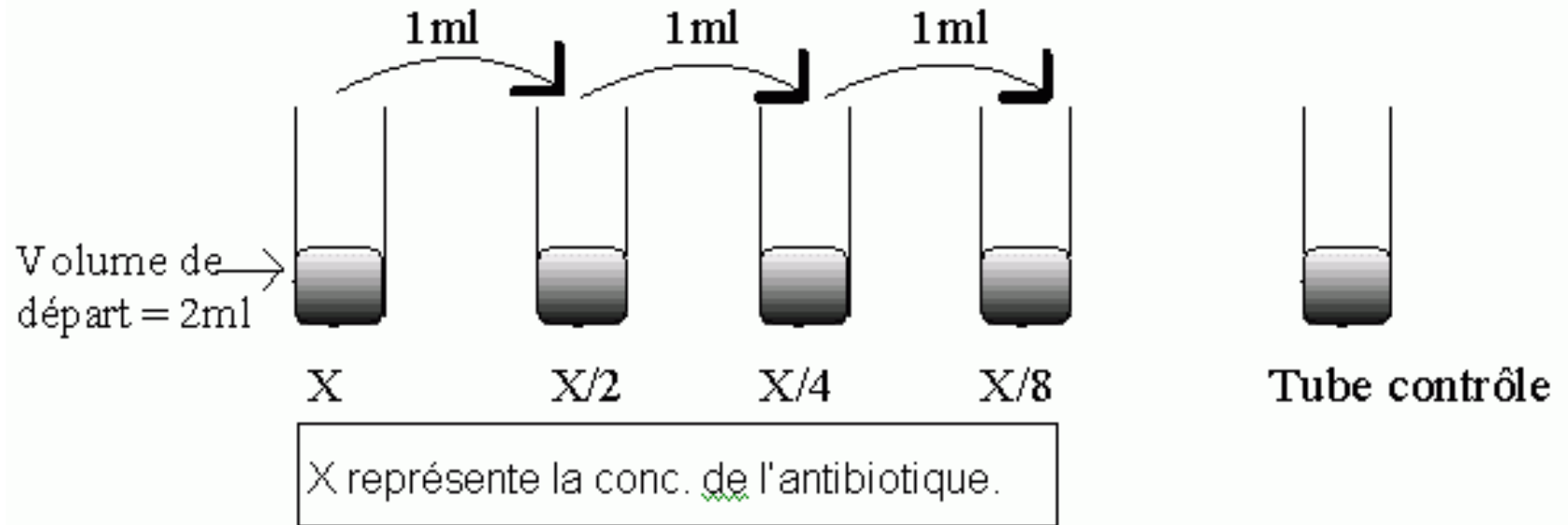
L'inhibition de l'activité de l'ADN gyrase est létale pour les bactéries.



Effets des quinolones sur l'interaction Topoisomérases II-ADN

Evaluation des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI)

Les **CMI** de chaque antibiotique pour les différentes souches sensibles ou résistantes aux quinolones sont évaluées par la technique dite de **macro-dilution** en milieu liquide.



Une quantité X de l'antibiotique à tester est d'abord diluée en série dans le milieu MHB. Puis un inoculum bactérien contenant $\sim 10^6$ UFC est ajouté à chaque tube. Après 24 h d'incubation à 37°C , on procède à la lecture des tubes troubles (dans lesquels il y a eu croissance bactérienne) ou translucides (dans lesquels il n'y a pas eu de croissance bactérienne). Un tube contrôle, où seul l'inoculum bactérien est présent, permet de vérifier que la croissance bactérienne se déroule normalement dans ce milieu.

Autres Modes d'action

Novobiocine

Imidazolés

Inhibition de la transcription

5. Action par Inhibition compétitive

L'antibiotique agissant par inhibition compétitive va s'insérer dans la bactérie, et les différences de structures entre ces deux derniers vont entraîner un blocage des voies métaboliques de la bactérie. Des antibiotiques (entre autres, les sulfamides) agissent de la sorte, en entrant en compétition avec l'acide PAB (para-aminobenzoïque), qui est essentiel à la synthèse des voies métaboliques. C'est à dire que les sulfamides se confondent avec le PAB, et cela inhibe le métabolisme de la bactérie.

L'acide tétrahydrofolique intervient dans de nombreuses voies métaboliques. Chez les bactéries, sa synthèse se fait en trois étapes dont la première nécessite de l'acide para-amino-benzöique ou PAB. La synthèse de l'acide tétrahydrofolique est inhibée par les **sulfamides** et l'acide **para-amino-salicylique**.

Les **sulfamides** sont liés à une inhibition de la synthèse de la dihydroptéroate en raison d'une analogie structurale avec le PAB. L'action des sulfamides est réversible et s'annule en présence d'un excès de PAB ou de certains métabolites terminaux dont la thymidine

5. Action par Inhibition compétitive

Sulfamides

- Sont bactériostatiques
- Un large spectre d'action antibactérienne
- Action s'annule en présence d'un excès de PAB (para-aminobenzoïque) ou de certains métabolites terminaux dont la thymidine.

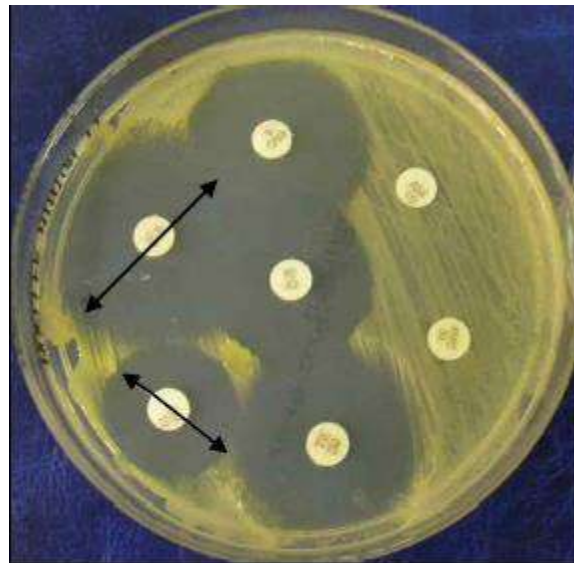
Acide para-aminosalicylique

- Une structure analogue au PAB
- Mécanisme d'action est comparable à celui des sulfamides
- Molécule active sur les mycobactéries et inactive chez les autres bactéries

L'antibiogramme

Dans les infections graves ou les échecs thérapeutiques on fait appel au laboratoire de microbiologie pour réaliser une culture et un antibiogramme. Un antibiogramme permet de tester sur milieu de culture, l'action de molécules antibiotiques sur une souche bactérienne.

Pour réaliser l'antibiogramme par la méthode des disques, la culture bactérienne estensemencée à la surface d'une gélose de **Mueller-Hinton**. Des disques imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont déposés à la surface de la gélose. L'antibiotique diffuse à partir du disque en créant un gradient de concentration. La détermination du diamètre de la zone d'inhibition permet une estimation de la concentration minimale inhibitrice. La sensibilité ou la résistance de la souche bactérienne sera déterminée.



Antibiogramme : méthode des disques d'antibiotiques

Mécanismes généraux de résistance aux antibiotiques

Les bactéries ont développé différents mécanismes pour contrecarrer l'action des antibiotiques:

- Des enzymes hydrolysant les composés β -lactamines (β -lactamase) ou modifiant les aminoglycosides (par transfert de divers groupes chimiques) (Fig. A).
- Un changement de perméabilité bloquant l'influx des antimicrobiens (changement des pores dans la membrane externe des Gram⁻) (Fig. B).
- Une augmentation de l'efflux des antibiotiques (ac. fusidique, streptomycine, tétracyclines, fluoroquinolones, etc.) ou antiseptiques (ammoniums quaternaires, etc.) (Fig. B).
- Une modification ou une substitution des cibles des antibiotiques (fluoroquinolones, Fig C ; méticilline, Fig. D).

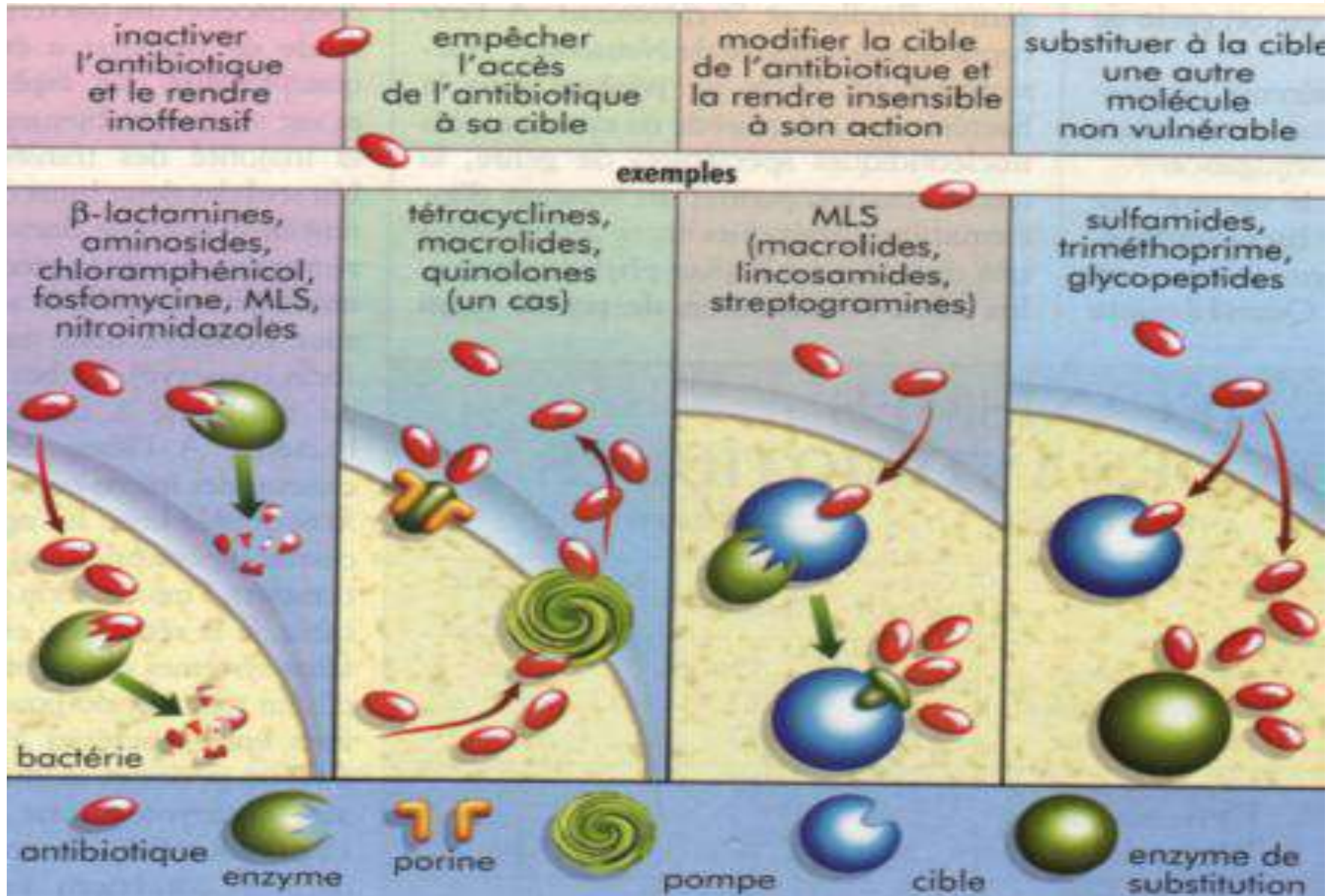
Les quatre stratégies de la résistance aux antibiotiques

A

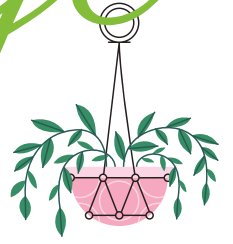
B

C

D



Bon courage



LIENS UTILES 🙌

Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

