

ANTIBIOTIQUES

I-Définition

Il s'agit de toute substance chimique élaborée par un organisme vivant ou produit par synthèse, et douée d'une :

- Activité antibactérienne
- Activité en milieu organique
- Bonne absorption et bonne diffusion dans l'organisme

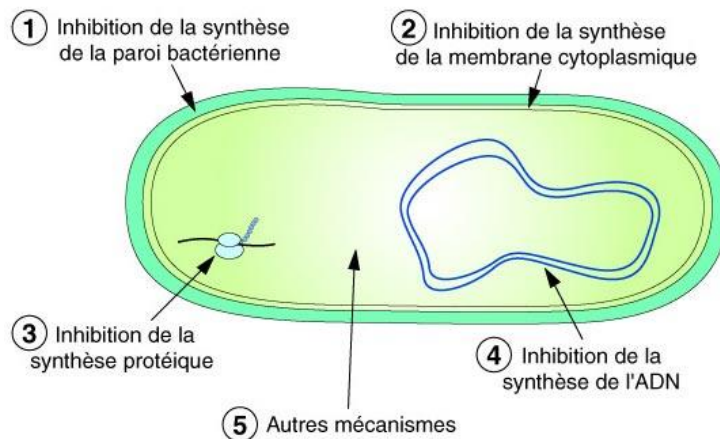
Les antibiotiques ont la propriété d'interférer directement avec la prolifération des micro-organismes à des concentrations tolérées par l'hôte.

II-Mode d'action

Les antibiotiques agissent à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou de plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie.

Ils agissent par :

- ❖ Toxicité sélective au niveau de la :
 - Synthèse de la paroi bactérienne
 - Membrane cytoplasmique
 - Synthèse des protéines
 - Acides nucléiques
- ❖ Inhibition compétitive: dans ce cas l'antibiotique est un analogue structural, il interfère avec une fonction essentielle à la bactérie



III-Classification

Critères de classification

La classification des antibiotiques peut se faire selon :

- Origine : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- Mode d'action : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides nucléiques

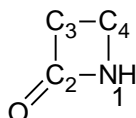
- Spectre d'activité : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- Nature chimique : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (exemple : cycle β lactame) sur laquelle il y a hémisynthèse.

La classification selon la Nature chimique nous permet de classer les antibiotiques en familles:

1. β lactamines
2. aminosides
3. tetracyclines.....etc.)
4. Macrolides (MLS)
5. Phénicolés
6. Quinolones et fluoroquinolones
7. Antibiotiques polypeptidiques (polymixines)
8. Sulfamides et Trimethoprime
9. Glycopeptides
10. Produits nitrés
11. Rifamycines
12. Oxazolidinones
13. Antibiotiques non classés

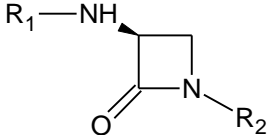
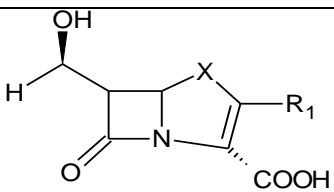
β -lactamines:

Ces antibiotiques présentent en commun le cycle tétragonal de l'azétidin-2-one : appelé également β -lactame.



Ce noyau dont l'intégrité est indispensable à l'activité est soit associé à :

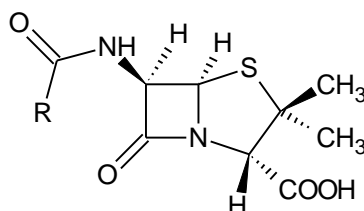
Noyau	La classe	Structure
B-lactame+thiazolidine	Les pénames	
B-lactame+dihydrothiazine	Les céphèmes	

B-lactame	Les monobactames	
B-lactame+thiazolidine insaturé (= en 2,3)	Les pénèmes	

1-Les pénames :

1-1-Les pénicillines :

-Structure chimique :



Nomenclature:

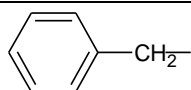
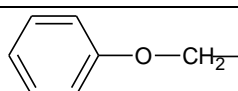
Acide (2S, 5R, 6R) -6-acylamino-3,3-diméthyl-7-oxo-1-aza-4-thiabicyclo[3.2.0] heptane-2-carboxylique.

A-Pénicillines de groupe I

-Mode d'obtention :

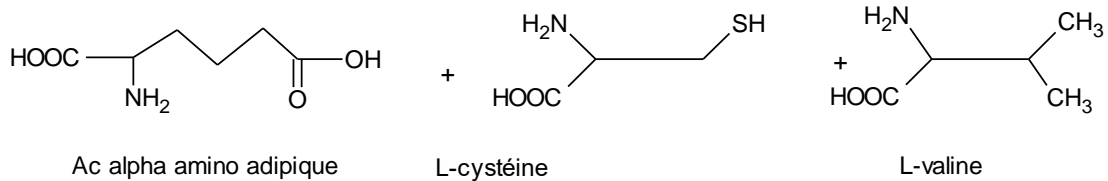
Les pénicillines naturelles:

- Parmi les très nombreuses pénicillines naturelles, différant entre elles par les restes R acylant l'acide 6-amino pénicillanique. Deux seulement demeurent utilisées en thérapeutique:

La molécule	Nom chimique	Radical
Pénicilline G	Benzylpénicilline	
Pénicilline V	Phénoxy méthylpénicilline	

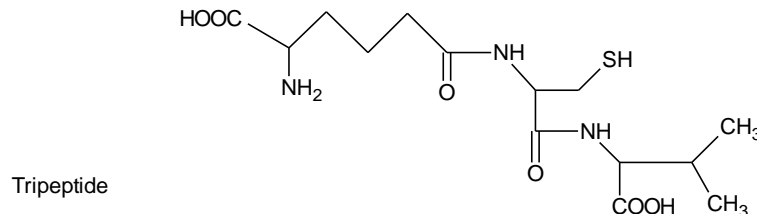
Obtenus toujours par voie biotechnologique : culture de *penicillium notatum*, à partir des trois acides aminés suivants :

- Acide α amino-adipique
- L-cystéine
- L-valine

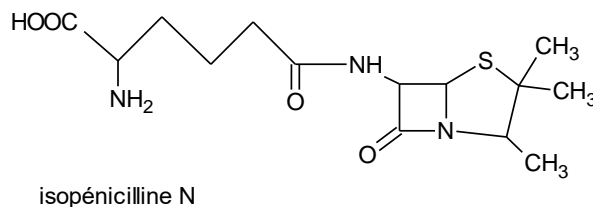


Et selon les réactions suivantes :

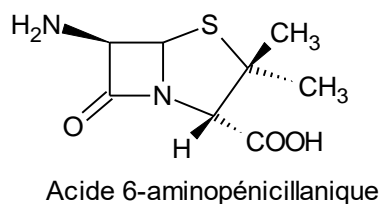
Réaction 1 : Amidification et formation d'un tripeptide avec libération de deux molécules d'eau



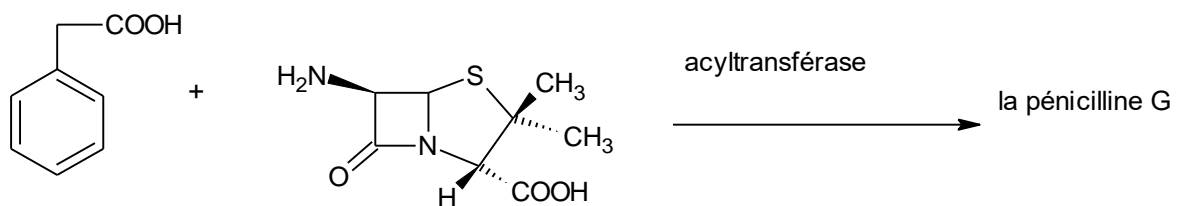
Réaction 2 : Cyclisation par voie enzymatique avec formation de l'isopénicilline N



Réaction 3 : Hydrolyse par une amidase qui libère la fonction amide en C6 avec formation de l'acide amino-6-pénicillanique :



La synthèse de la pénicilline G se fait en ajoutant dans le milieu de culture l'acide phénylacétique, il y aura une réaction d'amidification par une acyltransférase.



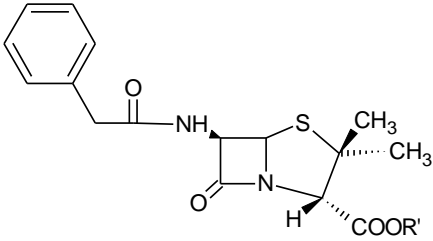
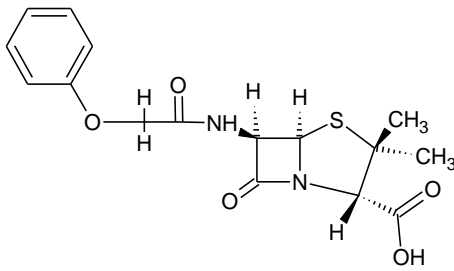
Pour la synthèse de la pénicilline V, on introduit dans le milieu de culture l'acide phénoxyacétique.

N/B:

La pénicilline V présente un reste phénoxy méthyle sur le groupe carboxamide.

L'introduction d'un atome d'oxygène, voisin du noyau benzénique, confère à la chaîne latérale un caractère attracteur inductif, qui contrairement à la pénicilline G, assure la stabilité en milieu acide en limitant la transformation en acide pénicillénique en milieu gastrique.

La pénicilline V est donc utilisable par voie orale.

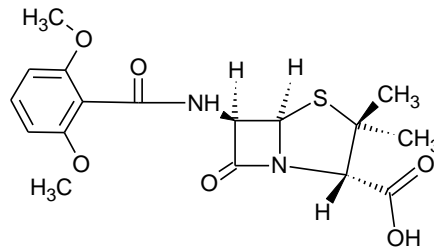
Dérivés	caractéristiques	Structures
Benzylpénicilline (péniG)	<ul style="list-style-type: none"> Dégradation en milieu acide en acide pénicillénique Sous forme de sel sodique ou potassique présente une élimination urinaire rapide 	 <p>R' = k R' = Na</p>
Bénéthamine-pénicilline (BICLINOCILLINE)	<ul style="list-style-type: none"> le remplacement du sel par une chaîne hydrophobe qui s'élimine lentement permet d'augmenter la durée d'action d'où la limite d'injection journalière. 	R' :
Benzathinepénicilline (EXTENCILLINE)		$\text{H}_5\text{C}_6\text{---CH}_2\text{---NH}_2^+\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$ $(\text{H}_5\text{C}_6\text{---CH}_2\text{---NH}_2^+\text{---CH}_2)_2$
Phénoxyéthylpénicilline ORACILLINE : Sel de benzathine OSPEN : sel de K ⁺ ou d'acide (H ⁺)	<ul style="list-style-type: none"> L'introduction d'un atome d'oxygène voisin du noyau benzénique, confère à la chaîne latérale un caractère attracteur qui, contrairement à la péni G, assure la stabilité en milieu acide, en limitant sa transformation en acide pénicillénique d'où son utilisation par voie orale. 	R = $(\text{H}_5\text{C}_6\text{---CH}_2\text{---NH}_2^+\text{---CH}_2)_2$ R' = k R' = H ⁺ 

B-Pénicilline du groupe II :

Ce sont des pénicillines capables de résister à la pénicillinase sécrétée par certaines souches de staphylocoques dorés.

Cette résistance à l'ouverture de l'azétidinone sous l'influence de ces bêta-lactames est obtenue essentiellement par encombrement de la chaîne latérale.

Méthicilline

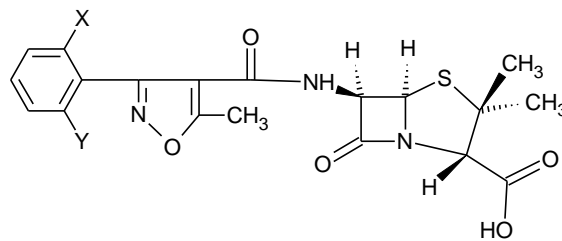


La présence de groupements méthoxy en ortho et ortho' du reste benzoyle suffit, par effet stérique à empêcher ou retarder l'hydrolyse du béta-lactame (l'accès à la liaison N-CO intracyclique est très difficile pour une enzyme de volume important).

Isoxazolypénicillines :

Ce sous-groupe utilise l'encombrement créé par un noyau de l'isoxazoline dont les deux carbones séparent la fonction carboxamide du noyau benzénique, éventuellement halogéné en ortho et ortho'

Isoxazolpénicilline

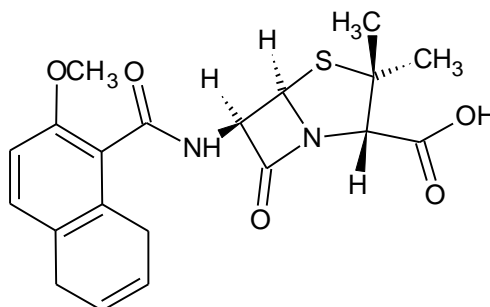


L'introduction d'un atome de chlore en position 2' (cloxacilline) ou de deux atomes en position 2' et 6' dicloxacilline, ou d'un atome chlore en position 2' et de flore en 6' (fluocloxacilline) sur le cycle benzénique augmente la stabilité à l'hydrolyse.

X	Y	DCI	®
H	H	Oxacilline	Bristopen
Cl	H	Cloxacilline	Cloxyphen
Cl	Cl	Dicloxacilline	Diclocil
Cl	F	Fluocloxacilline	Floxapen

Pénicilline très encombrée :

- Obtenu en encombrant le groupe carboxamide à l'aide de substituants volumineux, présente une activité sur les staphylocoques aurés producteurs de béta-lactamases.
- Nafcilline



- Sauf la méthicilline, ces pénicillines sont peu hydrolysables en milieu acide et sont donc utilisés par voie orale.

C-Les pénicillines du groupe III : Ce groupe peut être subdivisé en quatre sous-ensembles :

Les trois premiers correspondent à l'introduction de groupements divers sur le carbone alpha de la fonction carboxamide de la pénicilline G.

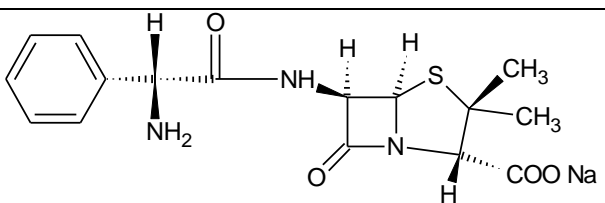
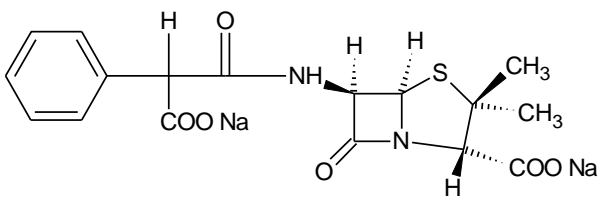
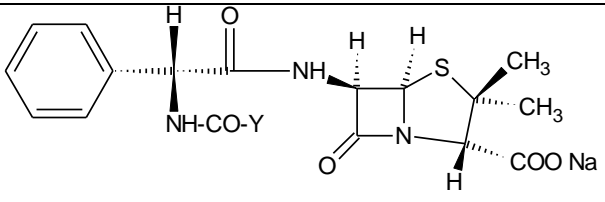
-NH₂ : Aminobenzénylpénicilline

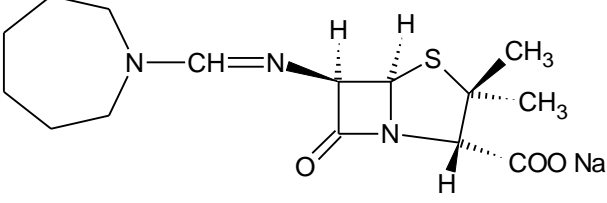
-COOH : Carboxybenzylpénicilline.

-NH-CO-N-CO : Uréidopénicilline.

Le dernier sous-groupe est chimiquement différent puisque la fonction carboxamide, habituellement placé sur l'acide -6 Amino-pénicilline est remplacé par :

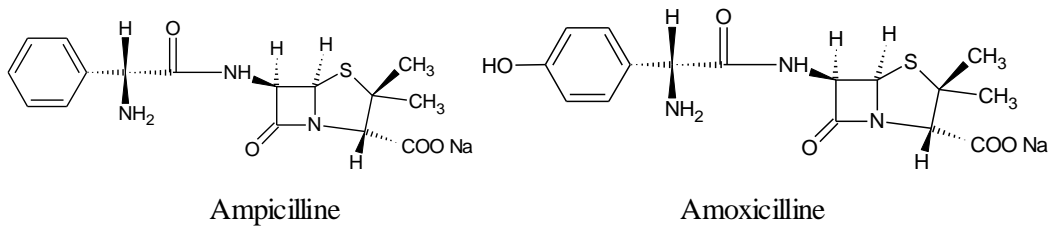


Dérivés	Caractéristiques	Structures
Aminobenzylpénicilline	Introduction sur le C α de la fonction carboxamide de la péni G par un groupement NH ₂ Sont représentées par l'ampicilline	
Carboxybenzylpénicilline	Introduction sur le même C d'un groupement COOH Représentées par la carbénicilline et la ticarcilline (éventuellement associée à l'acide clavulanique)	
Uréidopénicilline	Introduction sur le même C d'un groupement NH-CO-Y représentées par la pipéracilline	

Amidinopénicilline	Remplacement de la fonction carboxamide de la 6-APA par le groupement $-N=CH-N$ Représentées par la mécilliname	
--------------------	--	--

Analogue de l'ampicilline :

L'introduction d'OH en para du noyau benzénique de l'ampicilline conduit à l'amoxicilline dont les paramètres pharmacocinétiques (biodisponibilité) sont nettement améliorés par rapport à ceux de l'ampicilline



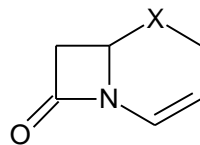
Inhibiteurs des bêta-lactamases

- Trois inhibiteurs de bêta-lactamases sont actuellement utilisés en thérapeutiques : l'acide clavulanique, le sulbactam et le tazobactam.
- L'acide clavulanique inhibe seulement les pénicillinases alors que le tazobactam et le sulbactam peuvent inhiber les pénicillinases mais surtout les céphalosporinases.
- Ces inhibiteurs de bêta lactamases ont été associés à l'amoxicilline, à la ticarcilline et aux ureïdo pénicillines.

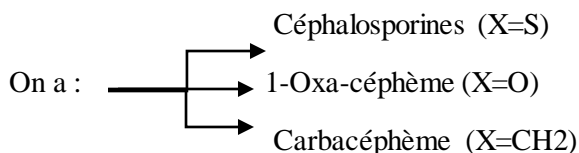
2-Les céphèmes :

Ce sont des antibiotiques d'hémi synthèse possédant un noyau de base :

Béta lactame + dihydrothiazine

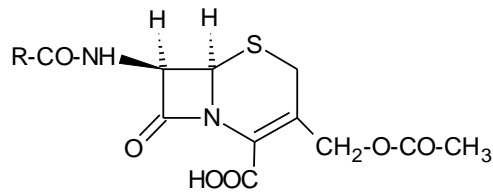


Classification des céphèmes : Du fait de l'importance des céphèmes, il est indispensable de les regrouper afin de pouvoir mieux les utiliser.



Les céphalosporines :

-Structure chimique :



L'acide (6R,7R) 3-acétoxyméthyl-7-acylamino-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2-carboxylique

A-Céphalosporines de première génération :

Ce groupe comporte des molécules hydrolysées par les céphalosporinases produites par de nombreux germes.

-**Un premier groupe** : est caractérisé par la présence du groupement acétoxyméthyle en 3 et par des modifications de la chaîne acylaminée en 7

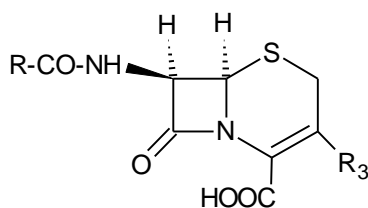
R	DCI
	<u>Céfalotine</u>
	<u>Céfapirine</u>
	<u>Céfacétrile</u>

Le groupement acétoxyméthyle en 3 est déterminant pour la pharmacocinétique de ces produits, puisqu'il subit dans l'organisme l'action des estérases qui les inactivent

-**Un second groupe** correspond à des pharmacomodulations en 3 et 7 du squelette Céphème

R	R ₃	DCI
		<u>Céfaloridine</u>
		<u>Céfazoline</u>

-Troisième groupe alpha amine au niveau de la chaîne latérale



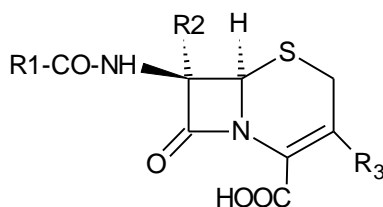
La DCI	R	R3
La céfalexine		CH ₃
La céfadroxil		CH ₃
La céfradine		CH ₃
La céfACLOR		Cl
La céfatrizine		

La structure α -aminé confère à ces molécules :

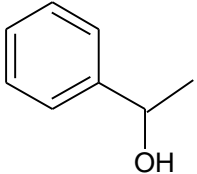
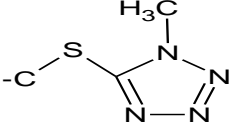
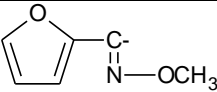
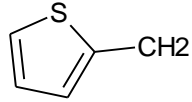
Un centre d'asymétrie supplémentaire, les molécules actives correspondant à la configuration (R) au niveau du carbone aminé.

B-Céphalosporines de deuxième génération : ce sont des molécules variées mais caractérisées par une résistance à l'hydrolyse par les β -lactamases.

Les représentants actuels des C2G sont : céfuroxime , céfamandol et la céfoxitine.



céphalosporine (DCI)	R1	R2	R3

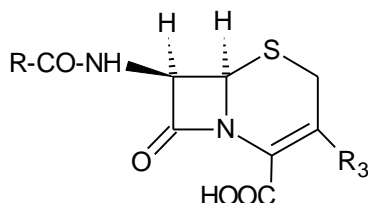
Une C α -hydroxylée : Céfamandole		H	
Une C α -alcoxyiminée : Céfuroxime		H	-CH ₂ OCONH ₂
Une céphamycine : céfoxitine		OCH ₃	-CH ₂ OCONH ₂

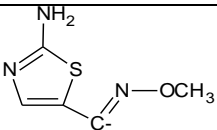
La résistance aux β -lactamases repose, dans ces cas, sur un encombrement stérique autour du cycle β -lactamase créé par :

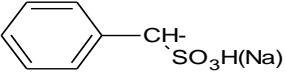
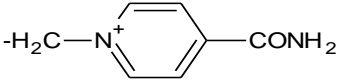
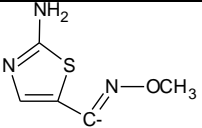
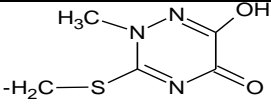
- La chaîne acylaminée en 7 :
- L'hydroxyle de l'acide (R)-mandélique empêcherait l'approche de l'enzyme (céfamandole).
- Le groupe alcoxyiminé protège le β -lactame vis-à-vis de l'hydrolyse (céfuroxime).
- Un groupement méhoxyle en 7 α (céfoxitine)
- Céfuroxime
 - La stéréochimie au niveau de la double liaison C=N de l'éther d'oxime est capitale.
 - La configuration Z confère la plus forte activité

C-Céphalosporines de troisième génération :

- Ils apportent par rapport aux C1G et C2G des progrès notables :
- Action plus puissante vis-à-vis des germes à Gram négatif : les CMI sont donc basses ;
- Pharmacocinétique favorable avec une bonne diffusion dans les sites inaccessibles jusque-là aux CS I et II : les concentrations thérapeutiques peuvent être atteintes aux posologies usuelles, avec pour certaines molécules, une demi-vie plasmatique prolongée.



Céphalosporine	R	R3
Céfotaxime		CH ₂ -O-CO-CH ₃

Céfsulodine		
Céftriaxone		

-Mécanisme d'action des β -lactamines :

Tous les antibiotiques de type bêta lactamine inhibent la croissance bactérienne en interférant dans une étape spécifique de la synthèse de la paroi bactérienne, cette dernière est une coque externe rigide qui entoure complètement la membrane cytoplasmique appelé le peptidoglycane qui maintien la forme bactérienne et empêche la lyse cellulaire

Les pénicillines inhibent une étape nécessaire à la réticulation du peptidoglycane : la transpeptidation, du fait de la similitude stéréochimique entre la molécule de pénicilline et le dipeptide : D –alanine-D-alanine. Ces enzymes sont localisées au niveau de la région externe de la membrane cytoplasmique : protéine liant la pénicilline (PLP)

Le premier facteur indispensable à l'action des pénicillines, notamment chez les bacilles à gram négatif est leur aptitude à traverser la paroi de ces bactéries.