

ANTIBIOTIQUES

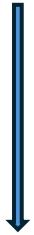
Mécanismes d'action • activité • antibiogramme • résistance

UE 18 — FGSM3 | Microbiologie médicale
Dr Coralie BOUCHIAT, MCU-PH
2026-2027

Fil rouge et objectifs

01 CIBLE

Où agit l'ATB ?



Connaitre les principaux mécanismes d'action des antibiotiques

02 ACTIVITÉ

Comment la mesurer ?



Comprendre l'enjeu de la résistance et du bon usage des ATB

03 PK/PD

Quelle exposition ?



Comprendre les fondements des notions de sensibilité, résistance, bactériostase, bactéricidie, PK-PD

04 RÉSISTANCE

Comment la bactérie échappe ?



Comprendre les mécanismes de résistance et leur implication en pratique clinique

05 ANTIBIOTHERAPIE

Que conclut le labo ?



Connaître les premières lignes d'ATBthérapie

Objectifs EDN : item 177

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Définition	Connaître la définition d'un antibiotique
A	Définition	Connaître la définition du spectre antibactérien
A	Définition	Connaître les différentes classes d'antibiotiques
A	Éléments physiopathologiques	Connaître les principes du mode d'action d'un antibiotique
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux pénicillines (pénicilline V, G, forme retard, amoxicilline, amoxicilline - acide clavulanique, oxacilline, cloxacilline)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux céphalosporines de 2 ^e génération (céfuroxime)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux céphalosporines de 3 ^e génération orales (céfepodoxime, cefixime)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux céphalosporines de 3 ^e génération injectables (ceftriaxone, cefotaxime)

Rang	Rubrique	Intitulé
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux aminosides (gentamicine, amikacine)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux fluoroquinolones systémiques (ciprofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) la principale molécule associant sulfaméthoxazole et triméthoprime (cotrimoxazole)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux macrolides (érythromycine, spiramycine, clarithromycine, azithromycine)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux lincosamides (clindamycine)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux imidazolés (métronidazole)
B	Définition	Connaître (indications contre-indications spectre effets secondaires et interactions) les principales molécules appartenant aux glycopeptides (vancomycine)

Rang	Rubrique	Intitulé
A	Prise en charge	Comprendre le bon usage des antibiotiques chez l'adulte
A	Définition	Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques
A	Définition	Définition et principaux antibiotiques à risque générateur de résistance élevé
B	Définition	Connaître les restrictions d'utilisation des principales molécules appartenant aux carbapénèmes (méropénème, imipénème, értapénème)
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principes du mode d'évaluation de l'activité antibactérienne
B	Éléments physiopathologiques	Connaître les principaux mécanismes à l'origine de la résistance

Généralités - Définitions

Antibiotique

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

Substance naturelle
ou synthétique qui
tue les bactéries ou
inhibe leur croissance

Sans action délétère
sur l'hôte : spécificité
de cible

Regroupés par
classe/famille selon
leur structure
chimique

Spectre d'activité

Ensemble des espèces
bactériennes sur
lesquelles l'antibiotique
est actif

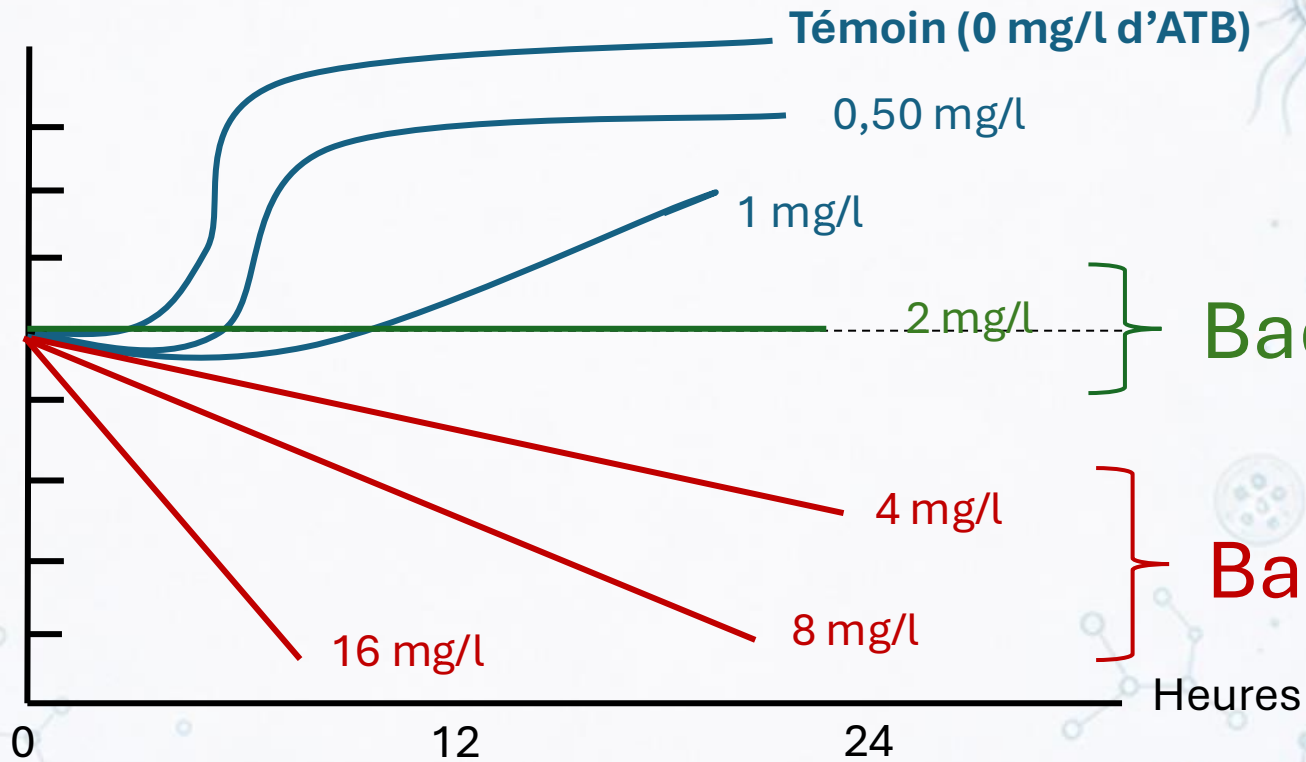
=

Ensemble des espèces
bactériennes
déterminées comme
sensibles à l'antibiotique
donné

Généralités - Définitions

Bactériostase / Bactéricidie

Nombre de bactéries/ml (log)



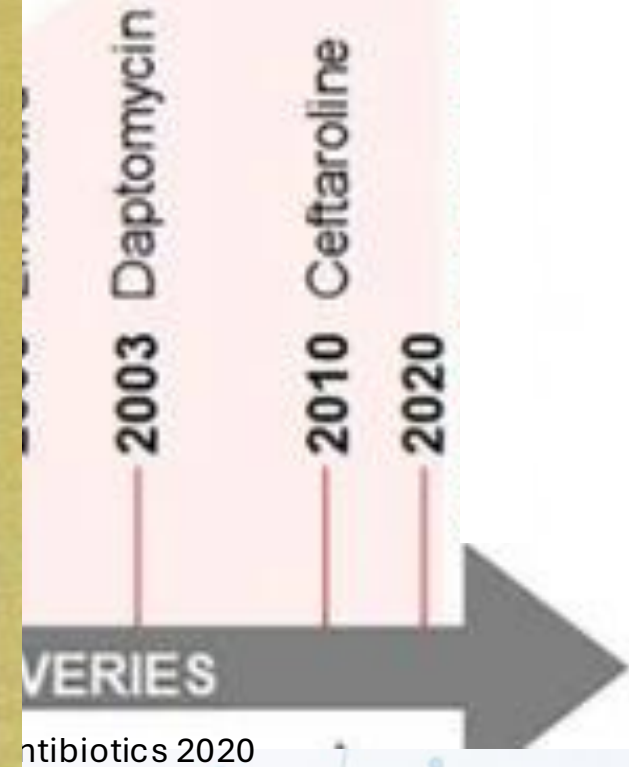
Bactériostase

Bactéricidie

Heures

Thanks to PENICILLIN

...He Will Come Home!

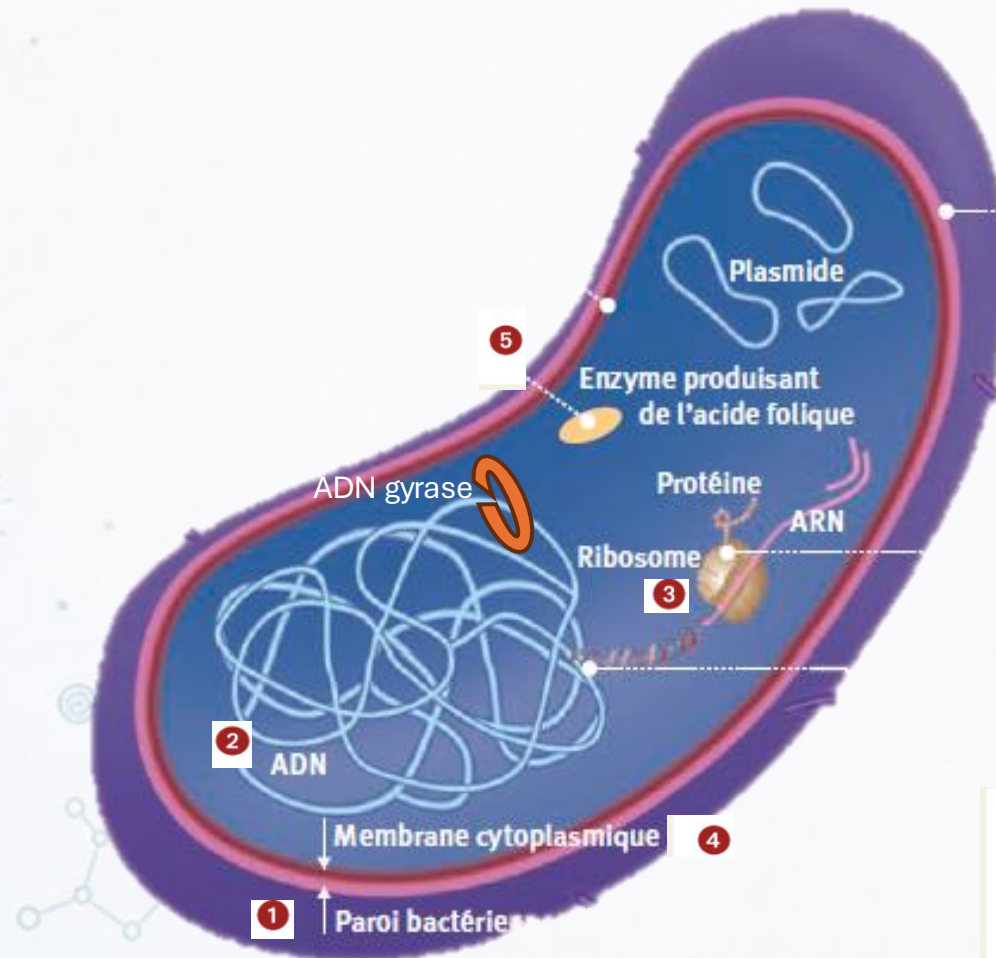


Antibiotics 2020

Mécanismes d'action et familles d'ATB



CIBLES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES



- ① β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine
- ② Quinolones, rifamycines, nitrofuranes, nitro-imidazolés
- ③ Aminosides, macrolides, cyclines, synergistines, fusidanines, lincosanides
- ④ Polymyxines
- ⑤ Sulfamides antibactériens

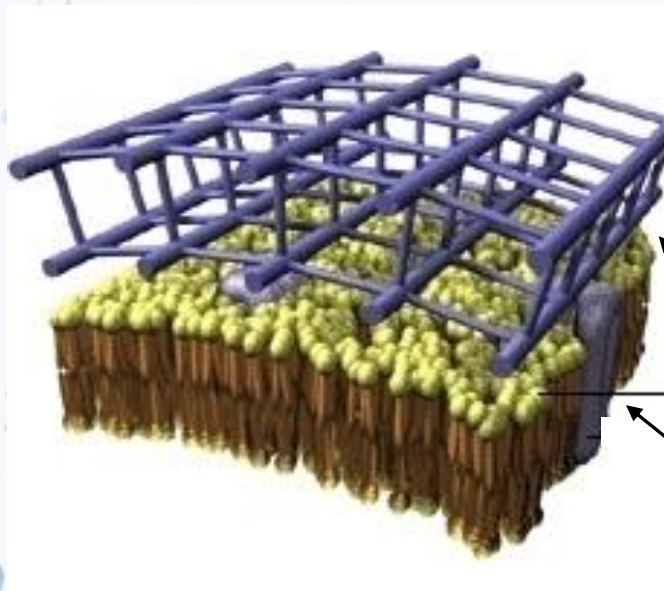
INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DE LA PAROI

Bêta-
lactamines

Glycopeptides

Fosfomycine

STRUCTURE DE LA PAROI BACTERIENNE



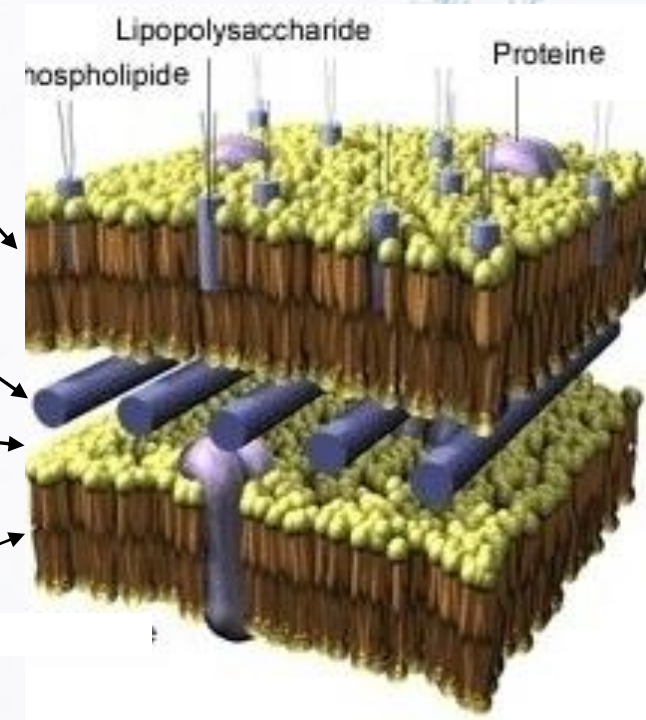
GRAM POSITIFS

Membrane
externe

Peptidoglycane

Espace
périplasmique

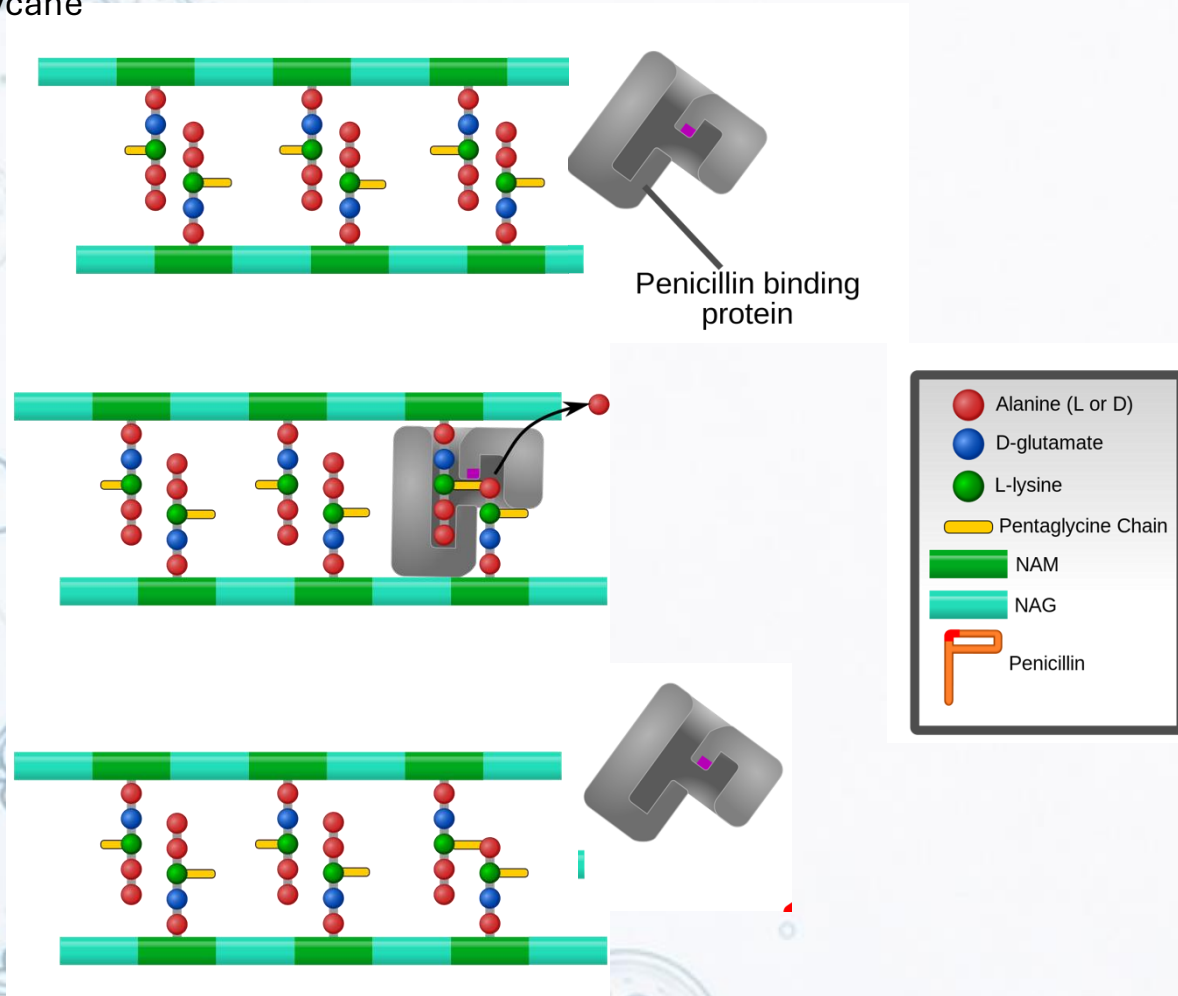
Membrane
plasmique



GRAM NEGATIFS

STRUCTURE DE LA PAROI BACTERIENNE : PEPTIDOGLYCANE

peptidoglycane



Synthèse du peptidoglycane

Action des transpeptidases (PLP = PBP) → ponts peptidiques → formation d'une structure réticulée

PLP:

Protéines de Liaison
aux Pénicillines

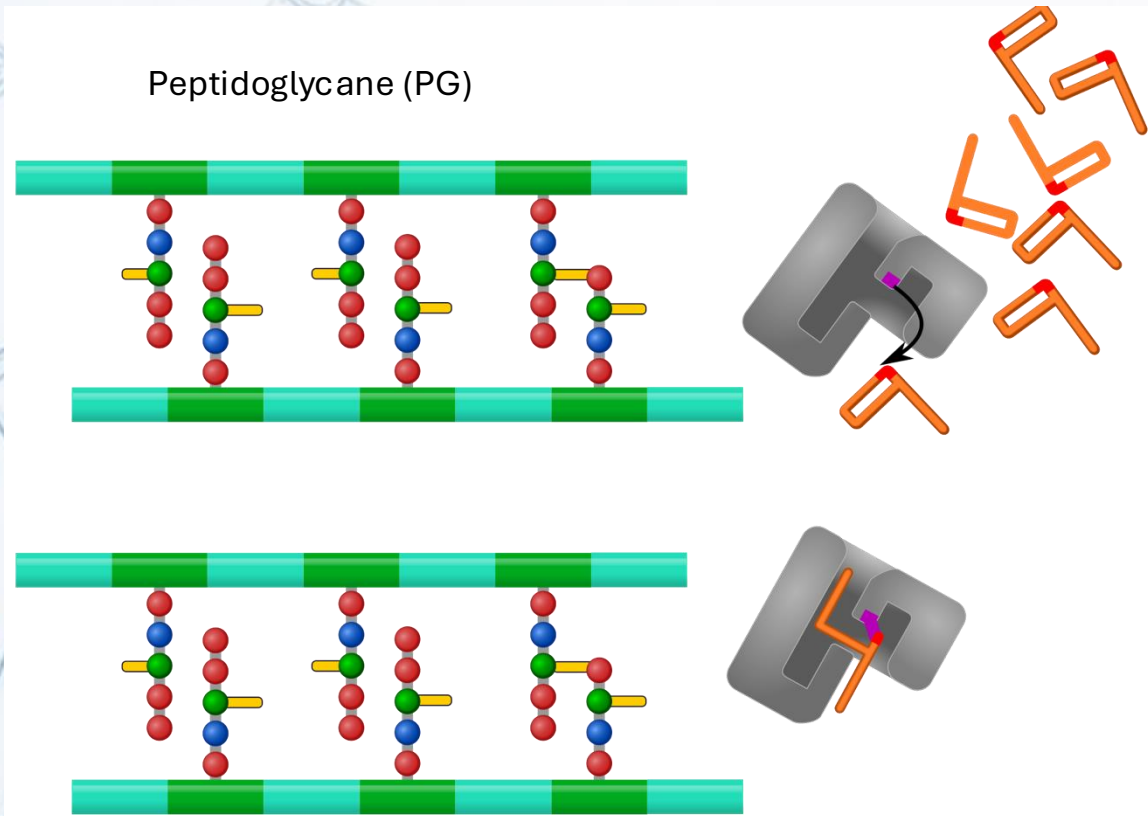
=

PBP:

Penicillin Binding
Proteins

Les Bêta-lactamines

Pénicilline

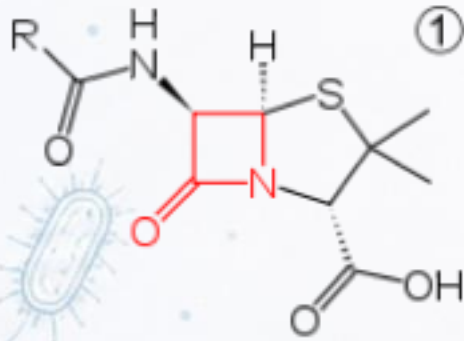


- Analogie structurale avec le substrat naturel des PLP
- Liaison covalente aux PLP
→ **Substrat-suicide**
- Inhibition de la synthèse du PG
- PG endommagé
- Lyse bactérienne secondaire

→ **Activité bactéricide**
→ **Action temps-dépendante**

Les Bêta-lactamines

Noyau péname



- **Pénicillines**

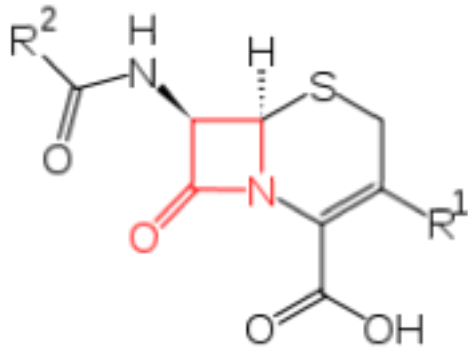
- Pénicilline G (Extencilline®)
- Pénicilline A (amoxicilline, ampicilline)
- Pénicilline M (oxacilline, cloxacilline)
- Carboxypénicilline (ticarcilline, témocilline)
- Uréidopénicilline (pipéracilline)
- Associations avec inhibiteur de beta-lactamase:
amox+ ac. clavulanique, pipé+tazobactam,
ticar+ac.clavulanique

- **Monobactam**

- Aztréonam

Les Bêta-lactamines

Céphalosporine



- **Céphalosporines**

- C1G
- C2G et apparentés
- C3G (céfotaxime Claforan®, ceftriaxone Rocéphine®, ceftazidime Fortum®)
- C4G (céfépime)
- C5G (ceftaroline, ceftobiprole)
- Nouvelles céphalosporines:
 - Céfidérol
 - Associations: Ceftazidime-avibactam, Ceftolozane-tazobactam,

- **Carbapénèmes**

- imipénème / méropénème / ertapénème
- Associations: imipénème+relebactam, meropénème-vaborbactam

Pénicilline G

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP → peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

Treponema pallidum
subsp
pallidum

INDICATION

- Indication quasi-exclusive : syphilis
- Voie IM et IV

AUTRES

- Autorisé chez femme enceinte
-  Risque de réaction d'Herxheimer lors de l'injection contre la syphilis

Pénicilline A : Amoxicilline

PROFIL

- Béta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

- Streptocoques
- *Listeria*
- *Borellia burgdorferi*
- *Pasteurella*

INDICATION

- Angine, érysipèle (Strepto A)
- Pneumonie, infection ORL, méningite (Pneumocoque)
- Listeriose
- Maladie de Lyme
- Pasteurellose



AUTRES

- Clamoxyl®
- Voie *per os* et IV
- Autorisé chez femme enceinte
- CI : allergie vraie aux pénicillines (rare), mononucléose infectieuse

Pénicilline A : Amoxicilline – acide clavulanique

PROFIL

- Beta-lactamine
- **Combinaison de Pénicilline A + Inhibiteur de bêta-lactamase**
- Action sur la paroi : PBP
→ peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

Activité restaurée vis-à-vis des bactéries productrices de pénicillinase

- *Staphylococcus aureus* (SASM)
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Haemophilus influenzae*
- Entérobactéries (certaines)
- Anaérobies :
Bacteroides,
Fusobacterium,
Prevotella...

INDICATION

- Infections ORL
- Infections digestives
- Infections génitales hautes de la femme
- Pneumopathie aigue communautaire des sujets avec comorbidités, exacerbation BPCO
- Infections urinaires
- Infection de la peau et des tissus mous, morsure

AUTRES

- Augmentin®
- Voie *per os* et IV
- Autorisé chez femme enceinte
- CI : allergie vraie aux pénicillines (rare)
- Effet secondaire fréquent : diarrhée
- Attention dose max journalière acide clavulanique 1200mg

Pénicilline M (Méticilline) : Oxacilline

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

- *Staphylococcus aureus* (SASM)

Anti-staphylococcique de référence dans les infections invasives

INDICATION

- Bactériémie
- Endocardite infectieuse
- Infections ostéo-articulaires

AUTRES

- Bristopen®
- Voie IV
- Résistance acquise
 - 10% de SARM hospitaliers ++
 - SARM communautaires (<5%)

Carboxypénicilline (Ticarcline, Témocilline) – Uréidopénicilline (Pipéracilline)

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP → peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant
- Association possible avec inhibiteurs:
 - Pipéracilline + Tazobactam,
 - Ticarcilline + Acide clavulanique

SPECTRE D'ACTIVITE

- Entérobactéries
- *Pseudomonas*, spectre amélioré par les inhibiteurs.
- Activité modérée sur les cocci Gram +

INDICATION

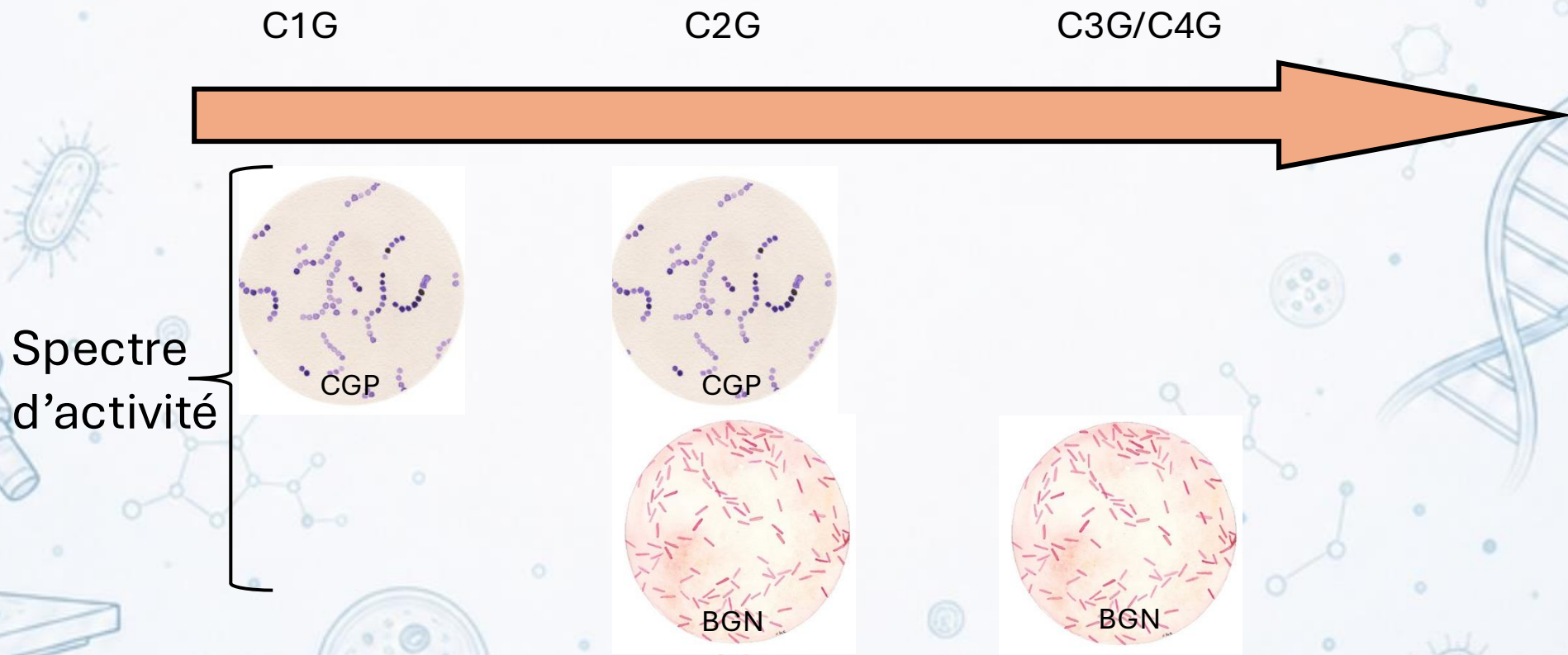
- Infections sévères
- Usage hospitalier

AUTRES

- Voie IV seule

Céphalosporines

3 générations : action croissante sur Bacilles à Gram Négatif (BGN), décroissante sur Cocci à Gram Positif (CGP)



Céphalosporines 1^{ère} génération (C1G)

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

- Staphylocoques méti-S
- *Haemophilus influenzae*
- Certains BGN

INDICATION

- Prophylaxie au cours de chirurgies propres
- Infections ORL

AUTRES

- Céfazoline (Voie IV)
- Cefaclor (voie *per os*)

Céphalosporines 2^{ème} génération (C2G)

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

- *Staph aureus* méti-S (SASM)
- Anaérobies
- Certains BGN (> C1G)

INDICATION

- Prophylaxie au cours de chirurgies propres et gynéco
- Infections ORL

AUTRES

- Céfuroxime-axétil (Zinnat®) , voie *per os*
- Céfoxitine (Méfoxin®), voie IV
- Effets IIR : allergie (rare, croisée avec pénicillines 1-2%)

Céphalosporines 3^{ème} génération (C3G) orales

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

- Entérobactéries (>C2G>C1G sauf résistance acquise)
- *Neisseria spp*
- Streptocoques (sauf entérocoques), pneumocoque
- *S. aureus*
- *Haemophilus influenzae*

INDICATION

- Infection ORL
- Relais *per os* des C3G injectables (mais attention faible concentration sérique)

AUTRES

- Céfixime (Oroken[®])
- Cefpodoxime-Proxétil (Orelox[®])
- Effets IIr : allergie (rare, croisée avec pénicillines 1-2%)

Céphalosporines 3^{ème} génération (C3G) parentérales

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

IDEM C3G orales :

- Entérobactéries (>C2G>C1G sauf résistance acquise)
- *Neisseria spp*
- Streptocoques (sauf entérocoques), pneumocoque
- *S. aureus*
- *Haemophilus influenzae* ⚠
- *P. aeruginosa* : résistance naturelle cefotaxime et ceftriaxone
➔ uniquement ceftazidime possible

INDICATION

- Infection ORL
- Infections sévères ou sujet à risque
- Méningites communautaires sauf *Listeria*++++
- Infections graves à entérobactéries (pyélonéphrites)
- Infections nosocomiales

AUTRES

- Usage hospitalier
- **Céfotaxime (Claforan®)** : élimination urinaire, demi-vie courte
- **Ceftriaxone (Rocéphine®)** : élimination digestive, longue demi-vie (8 heures), voie SC possible
- **Ceftazidime (Fortum®)** : spectre étendu aux *Pseudomonas*
- Effets IIr : allergie (rare, croisée avec pénicillines 1-2%)

Céphalosporines 4^{ème} et 5^{ème} générations (C4G/C5G)

Céfépime (Axepim®)

Spectre étendu au
Pseudomonas et
Entérobactéries BMR

Ceftaroline

- Spectre spécifique anti-SARM
- Actif aussi sur Streptocoques, pneumocoque
- Entérobactéries
- Haemophilus



Ceftobiprole

- SARM
- Pneumo de sensibilité diminuée (PSDP)
- Entérobactéries
- *P. aeruginosa*

Ceftolozane-tazobactam et Ceftazidimie-avibactam

- Entérobactéries productrices de carbapénémase
- *P. aeruginosa* BMR

Carbapénèmes

PROFIL

- Beta-lactamine
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

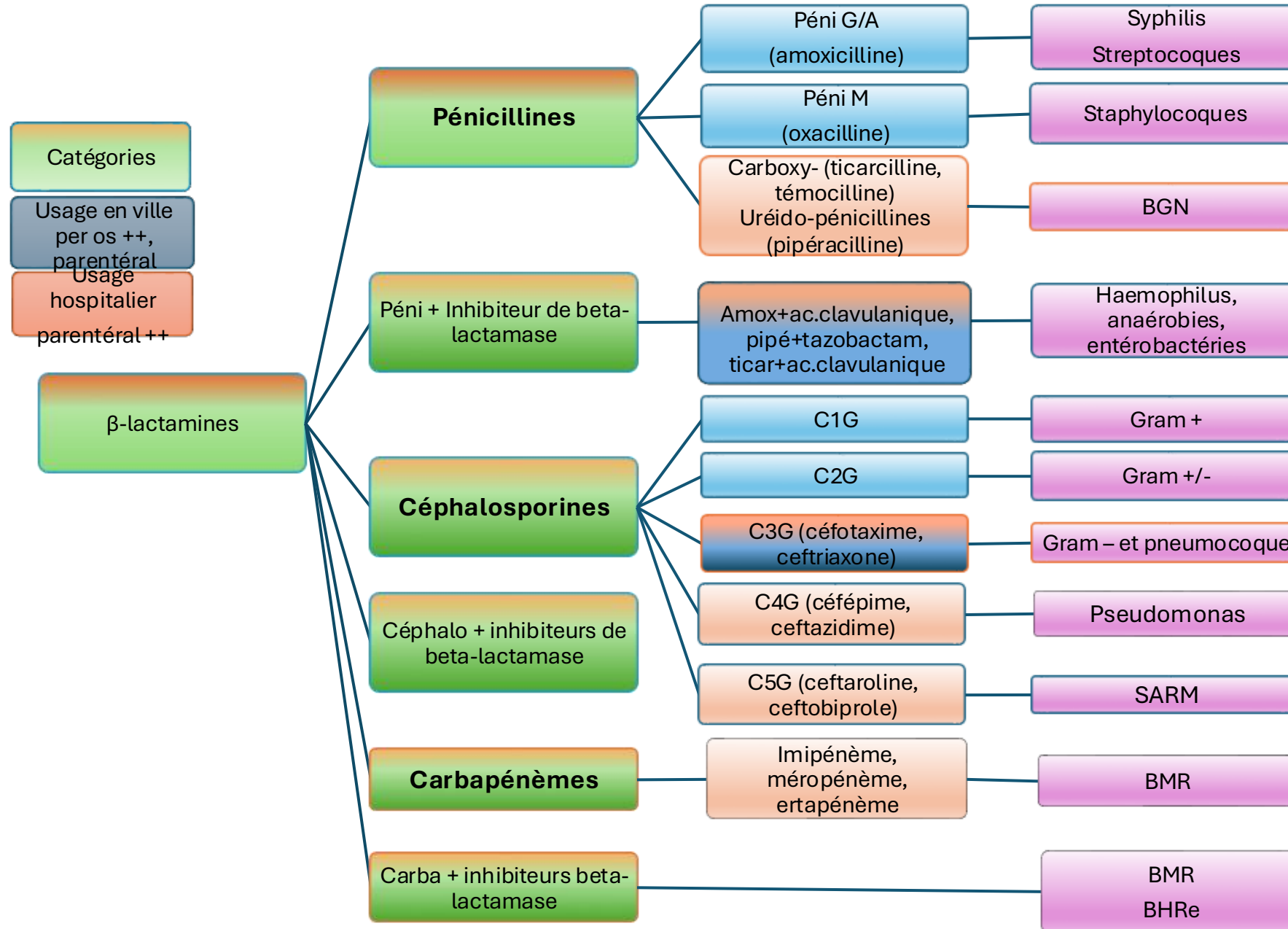
- cocci gram positifs
- sauf SARM et *E. faecium*
- entérobactéries
- *Pseudomonas*(sauf ertapénème)
- bacilles gram positifs
- cocci gram négatifs
- anaérobies

INDICATION

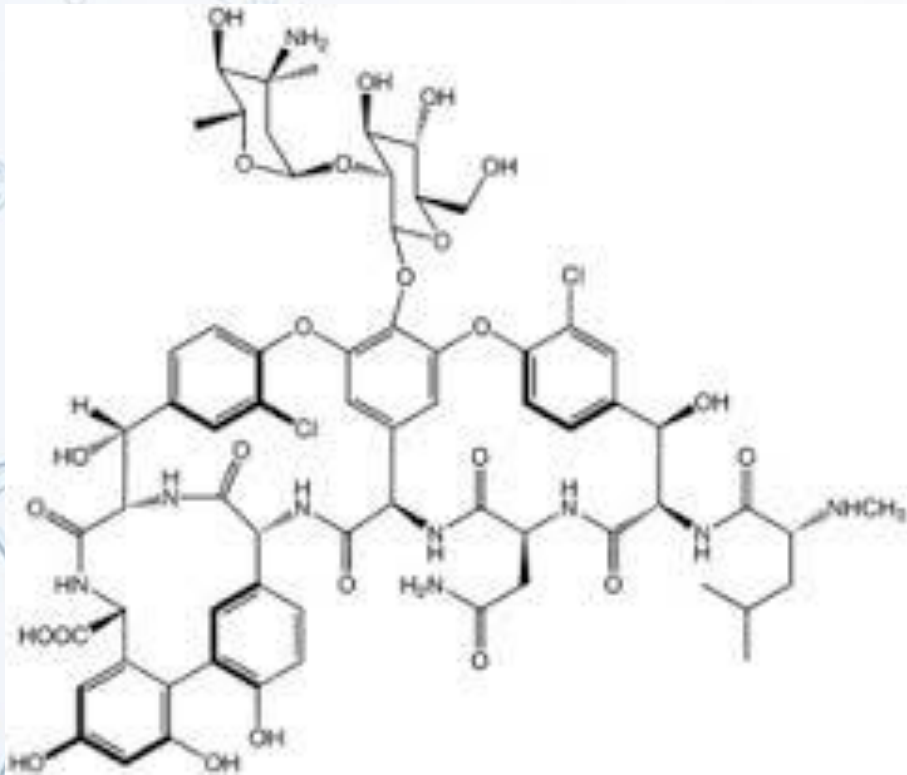
- Infections nosocomiales sévères à germes résistants aux autres beta-lactamines

AUTRES

- Usage hospitalier
- **Imipénème, Méropénème, Ertapénème**
- Nouvelles associations : **méropénème-vaborbactam, imipénème-relebactam** (action sur les entéobactéries productrices de carbapénémases)
- Bonne diffusion tissulaire, y compris LCR



Les glycopeptides

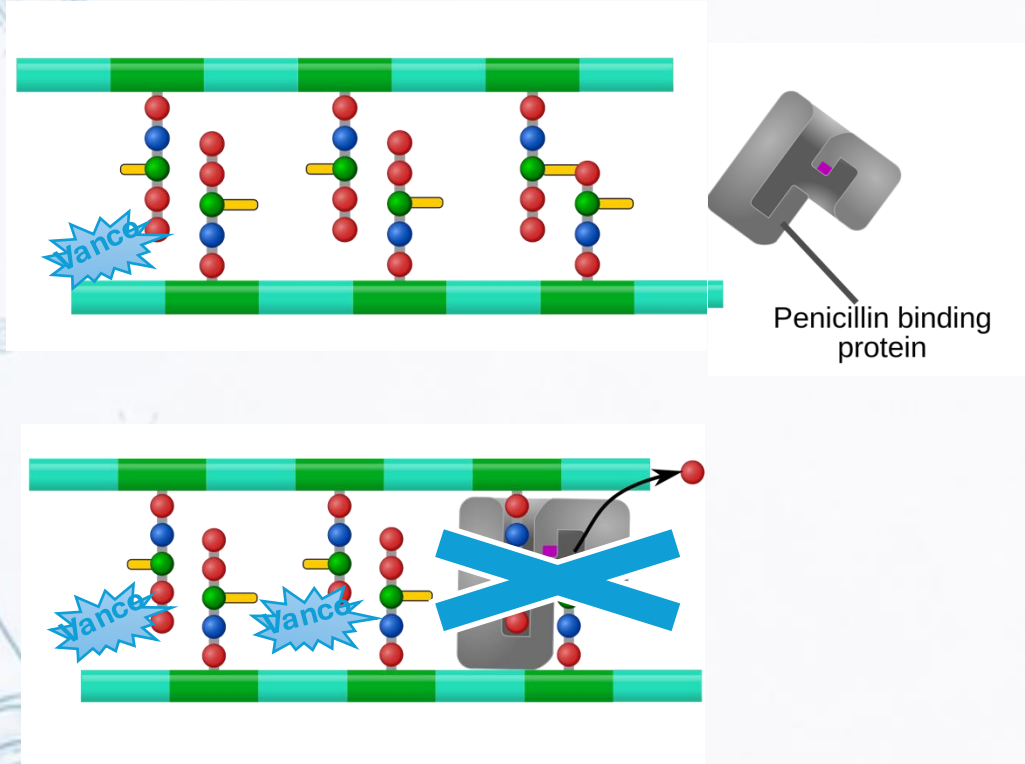


- **Vancomycine (Vancocine®)**
- Teicoplanine (Targocid®)

« Nouveaux » glycopeptides :
lipoglycopeptides

- Dalbavancine (Xydalba®)
- oritavancine (Tenkasi®)

Les glycopeptides



- Molécules volumineuses
- Ne se fixent pas aux PLP
- Se fixent à l'extrémité terminale « D-Ala-D-Ala » du précurseur de PG

- ➔ Encombrement **stérique**
- ➔ **Compétition** ATB / PLP
- ➔ **Bactéricidie LENTE**
- ➔ **Action temps-dépendante**

Glycopeptides : vancomycine, téicoplanine

PROFIL

- Glycopeptide
- Action sur la paroi : PBP
→peptidoglycane
- Bactéricide
- Temps-dépendant

SPECTRE D'ACTIVITE

- SASM, SARM et SCN méti-R (vancomycine > teicoplanine)
- Streptocoques (pneumocoque)
- Entérocoques
- *Listeria monocytogenes*
- *Clostridium difficile*

INDICATION

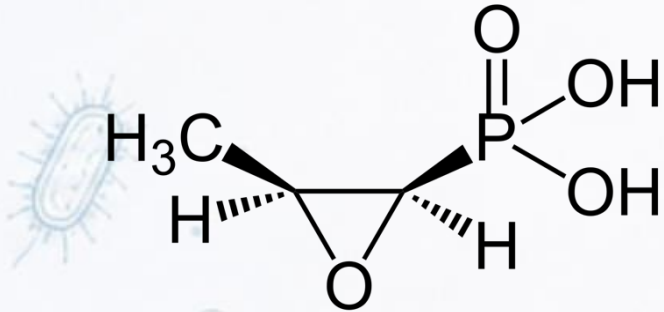
- Infections sévères à staphylocoques méti-R
Infection sévère à staphylocoque méti-S, strepto, pneumocoque, entérocoque chez patient allergique pénicillines
- Colite à *Clostridium difficile* (*per os*)

AUTRES

- Voie parentérale uniquement
- Exception : diarrhée à *Clostridium difficile*: Vanco *per os*
- Diffusion médiocre dans LCR et tissus mous
- Effets Ilr : veinotoxicité, néphrotoxicité ++

La fosfomycine

- Inhibition d'une enzyme impliquée dans la phase initiale de synthèse du peptidoglycane

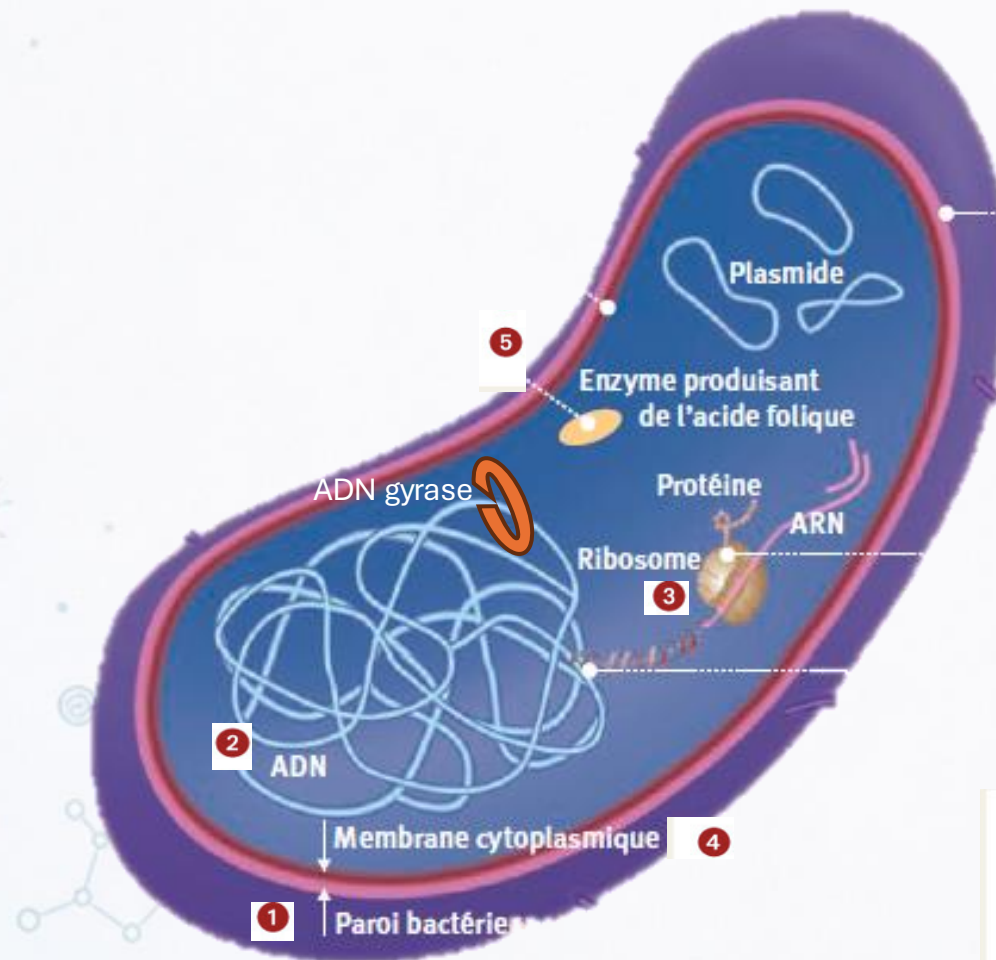


Monuril[®]

→ **Activité
bactéricide**

→ **Infection urinaire**

CIBLES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES



- ① β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine
- ② Quinolones, rifamycines, nitrofuranes, nitro-imidazolés
- ③ Aminosides, macrolides, cyclines, synergistines, fusidanines, lincosanides
- ④ Polymyxines
- ⑤ Sulfamides antibactériens

ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

Aminosides

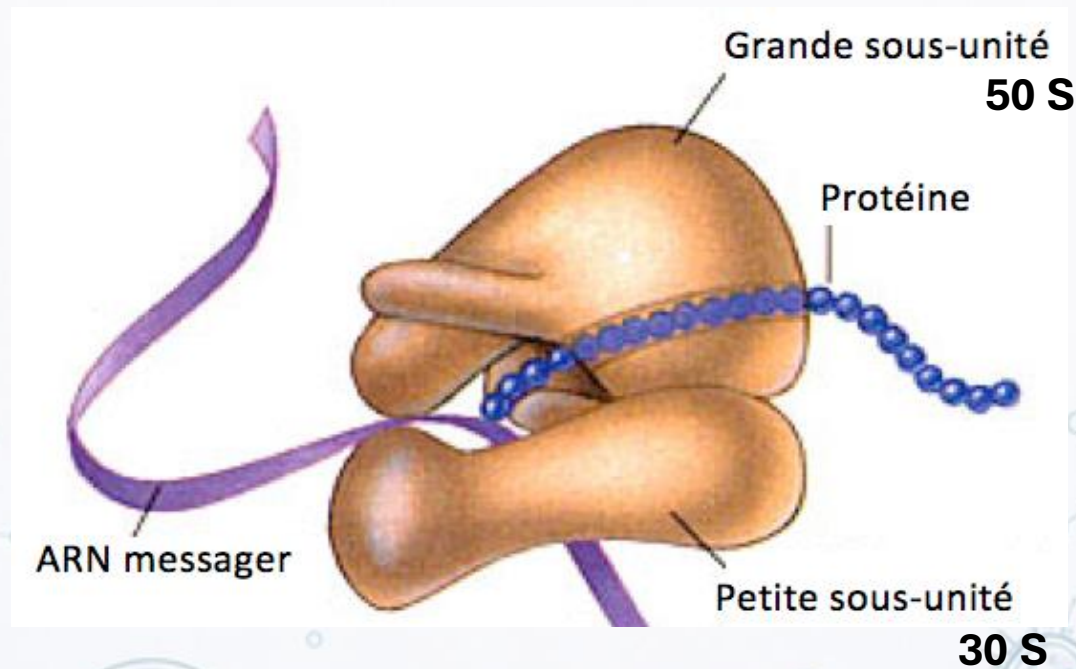
Macrolides,
Lincosamides,
Streptogramines

Oxazolidinone

Tétracyclines

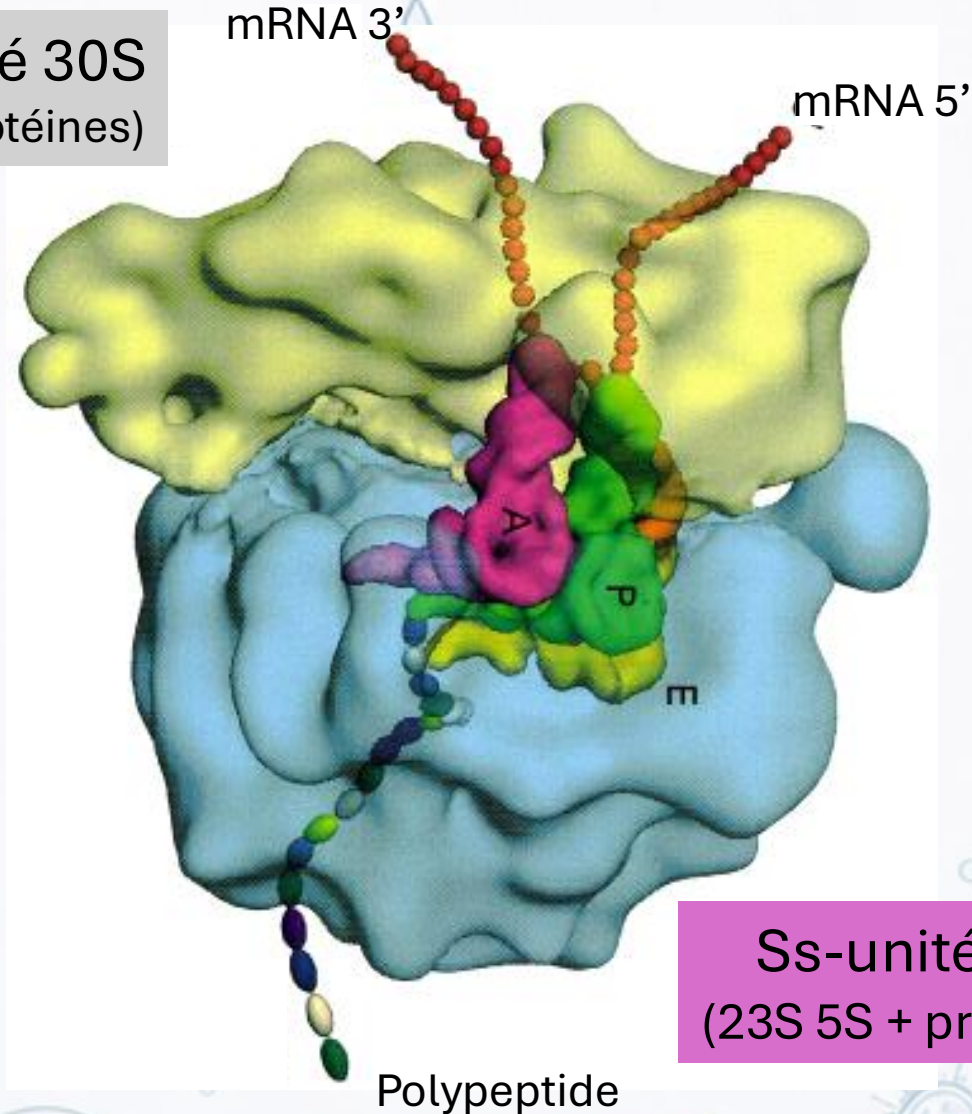
Acide fusidique

Chloramphénicol



ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

Ss-unité 30S
(16S + protéines)



Ss-unité 50S
(23S 5S + protéines)

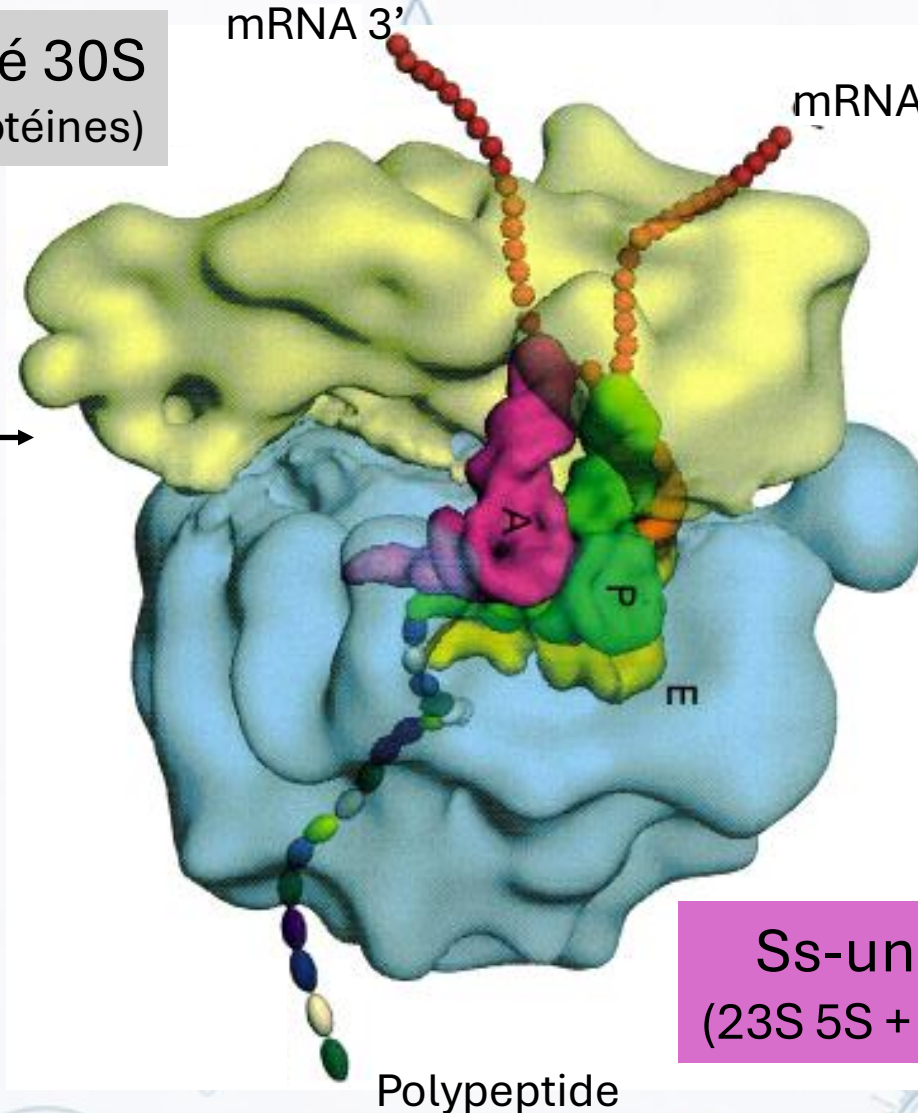
ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

Aminosides

Ss-unité 30S
(16S + protéines)

mRNA 3'

mRNA 5'



Ss-unité 50S
(23S 5S + protéines)

Polypeptide

AMINOSIDES : amikacine, gentamicine, tobramycine

PROFIL

- Traversent la membrane plasmique via la **chaîne respiratoire** → impossible chez les bactéries anaérobies : résistance naturelle
- Fixation **irréversible** sur la ss-unité **30S**
- Bactéricide par protéines aberrantes (misreading)
- **Concentration-dépendante +++** → administration en dose unique journalière
- **Effet « post-antibiotique »**

SPECTRE D'ACTIVITE

- Staphylocoques
- Streptocoques,
- Entérocoques
- Entérobactéries,
- *Pseudomonas aeruginosa*...
- Inactif sur les streptocoques en monothérapie
- Intérêt de l'association avec les bêta-lactamines ou les glycopeptides (favorise la pénétration des aminosides)

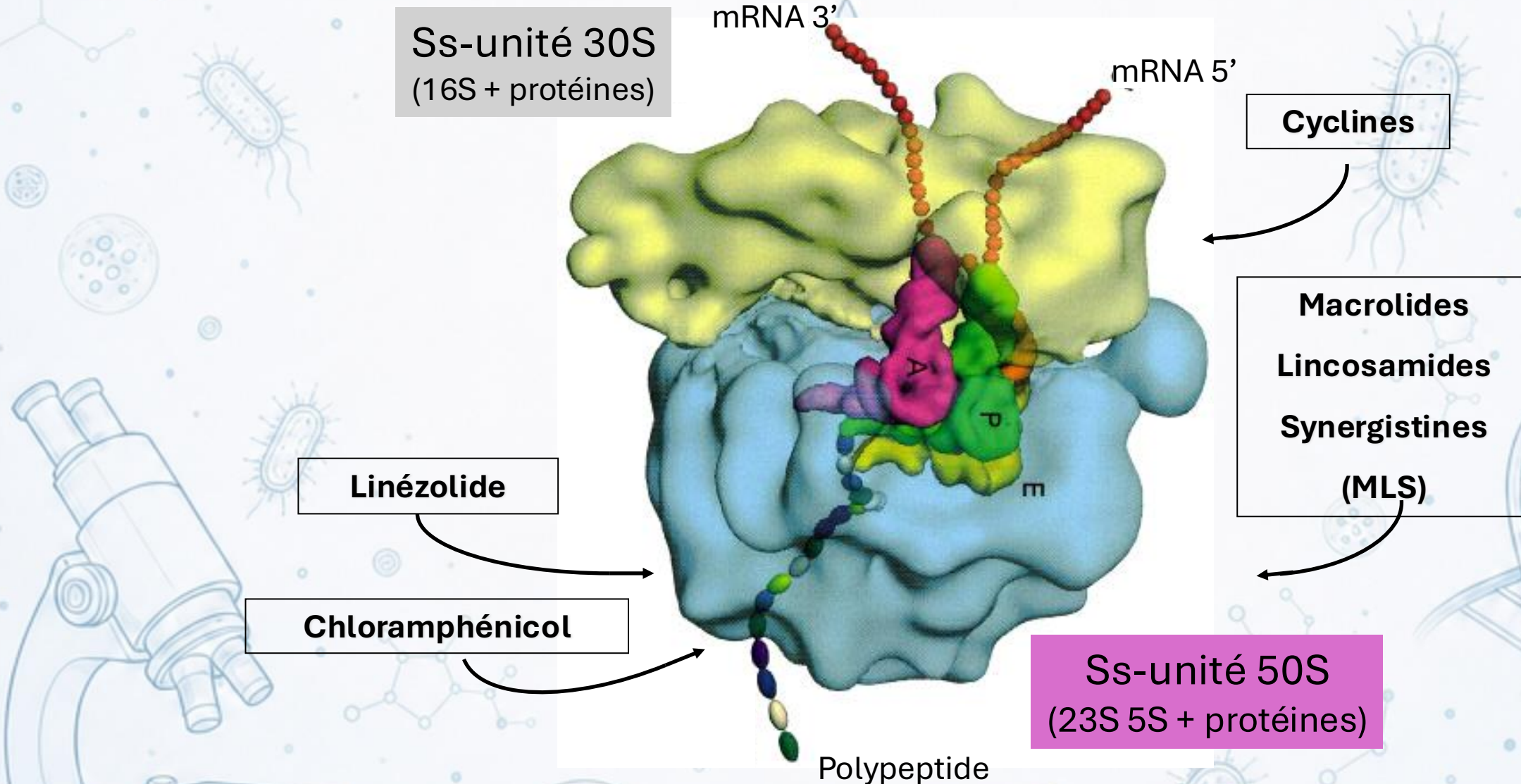
INDICATION

- Infections sévères à BGN ou Pyo
- Septicémie à BGN, Staph, Strepto, *Listeria*

AUTRES

- Voie parentérale uniquement
 - Effets Ilr :
 - Toxicité rénale
 - Toxicité auditive (cochléovestibulaire) irréversible
- pas plus de 5 jours de tt (toxicité)

ANTIBIOTIQUES INHIBANT LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE



MACROLIDES et LINCOSAMIDES (MLS)

PROFIL

- Blocage de l'activité de la sous-unité 50S → Inhibition de la **phase d'élongation de la synthèse protéique**
- Activité **antitoxinique** (lincosamides++)
- Activité **bactériostatique / effet « post-antibiotique »**

SPECTRE D'ACTIVITE

- Staphylocoques
- Streptocoques
- Entérocoques
- *Campylobacter spp*
- Bactéries intracellulaires (*Chlamydia spp*, *Legionella spp*, *Bartonella*)
- Anaérobies

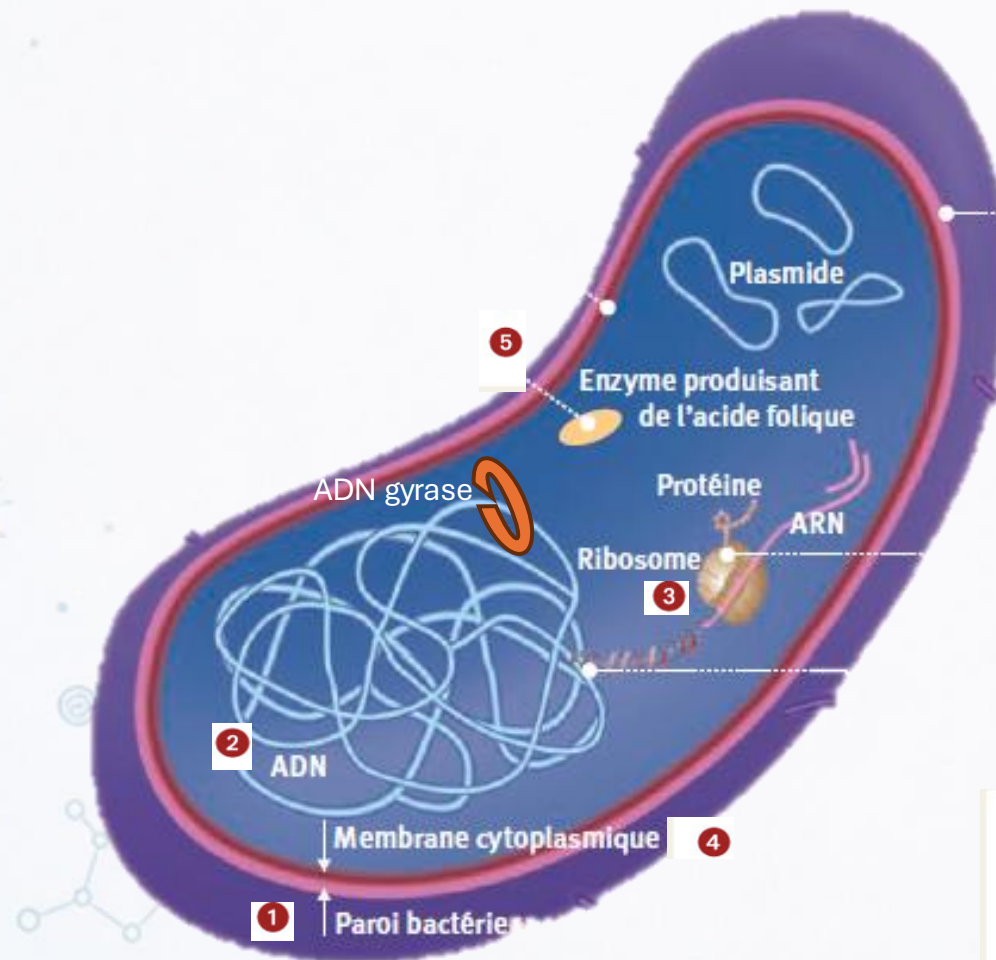
INDICATION

- Alternatives aux β -lactamines (allergie) : angine à streptocoque
- IST à *Chlamydia trachomatis* (ttment de référence monodose : azithromycine)
- Pneumopathies à germes intracellulaires (*Legionella...*)
- Coqueluche
- Diarrhée à *Salmonella*, *Shigella* ou *Campylobacter spp*
- Infections à anaérobies,
- Infections de la peau et des tissus mous à *S. aureus* ou streptocoques

AUTRES

- Macrolides : **Erythromycine, Spiramycine, Clarithromycine, Azithromycine**
- Lincosamides : **Clindamycine**
- Inhibiteurs enzymatiques → interactions médicamenteuses

CIBLES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES



- ① β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine
- ② Quinolones, rifamycines, nitrofuranes, nitro-imidazolés
- ③ Aminosides, macrolides, cyclines, synergistines, fusidanines, lincosanides
- ④ Polymyxines
- ⑤ Sulfamides antibactériens

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES ACIDES NUCLEIQUES

- Inhibition des précurseurs de la synthèse de l'ADN
- Inhibition de l'ARN polymérase
- Inhibition de l'ADN gyrase
- Altération directe de l'ADN

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES ACIDES NUCLEIQUES

Sulfamides

cotrimoxazole
(Bactrim®)

Trimethoprim

Précurseur 1

DHPS

Précurseur 2

Précurseur 3

DHFR

Précurseur 4

Purines

(Adénine,
Guanine)

ADN

transcription

ARN

**Inhibition des précurseurs de la
synthèse de l'ADN**

**Inhibition de l'ARN
polymérase
Rifampicine**

**ARN
polymérase**

METRONIDAZOLE

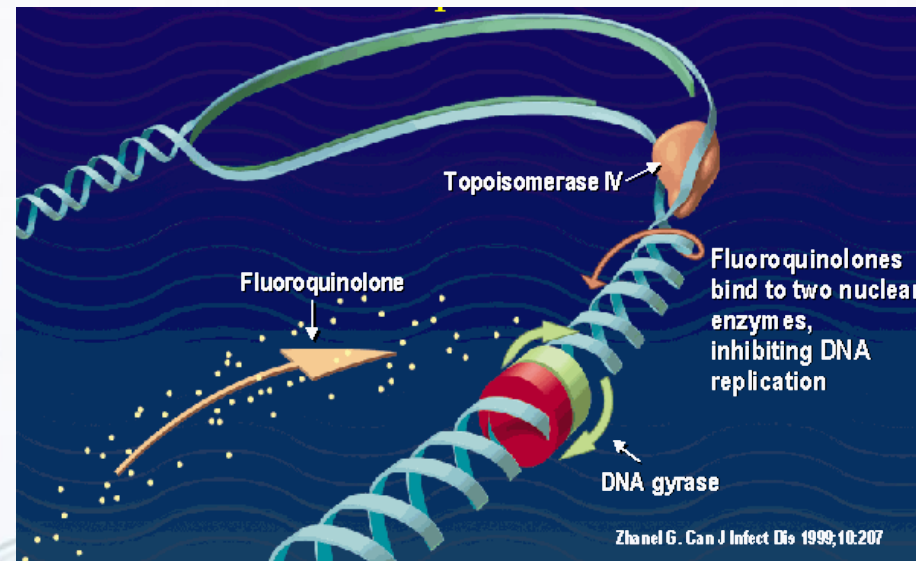
- Famille des Nitro-5-imidazolés
- Flagyl[®]
- Mécanisme d'action : activation de la molécule par réduction, formation de radicaux libres ciblant l'ADN → déstabilisation de l'hélice puis rupture du brin d'ADN bactérien.
- Agent anti-bactérien ET anti-parasitaire

Action sur :

- Bactéries : *Helicobacter pylori* et Anaérobies
- Parasites : Amibes, Giardia et *Trichomonas vaginalis*
- Indications :
 - Infections digestives et gynécologiques profondes
 - Vaginose

FLUOROQUINOLONES : ofloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacin

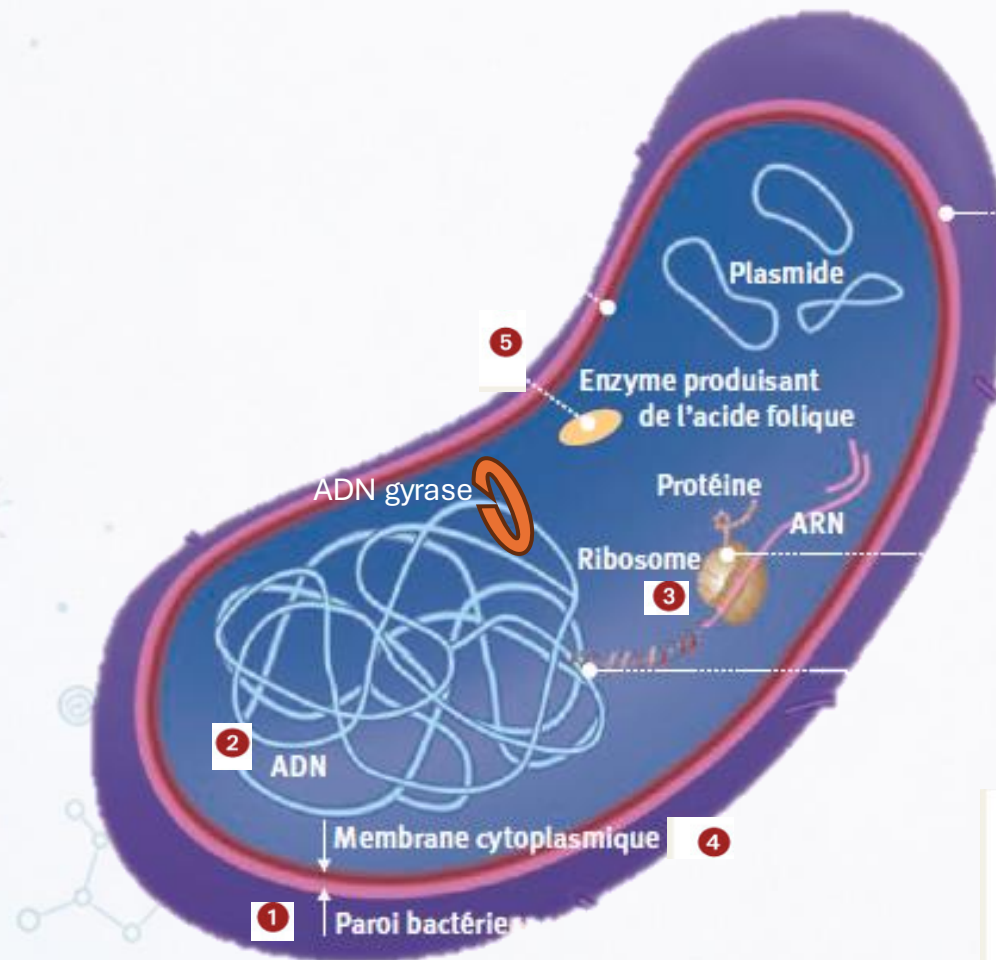
- Mécanisme d'action :
 - Inhibition des topoisomérases II et IV (gyrase) → inhibition du surenroulement/désenroulement de l'ADN nécessaire à sa réplication
 - Activité **bactéricide, concentration-dépendante**



FLUOROQUINOLONES : ofloxacin, lévofloxacin, ciprofloxacin

- Spectre d'activité large
 - entérobactéries
 - intracellulaires (*Legionella*, *Chlamydiae*..)
 - bactéries à Gram positif (surtout *S. aureus*)
 - *P. aeruginosa* (Ciprofloxacin uniquement)
 - Pneumocoque (Lévofloxacin uniquement)
- Indications
 - infections urinaires
 - infections ostéo-articulaires
 - pneumopathies (légionellose ++) etc...
- Effets IIr
 - Photosensibilisation ++
 - Atteinte cartilage de conjugaison, risque de tendinite
 - Torsades de pointe
- Contre indication : femme enceinte, enfant <15ans

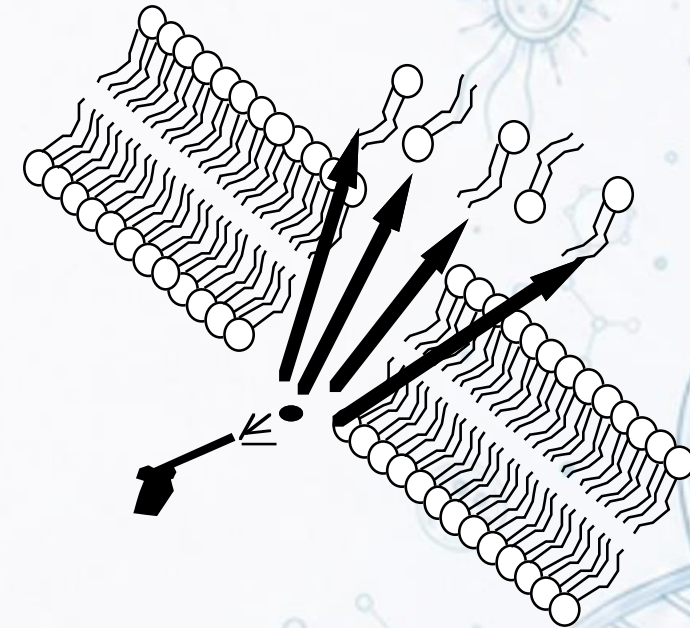
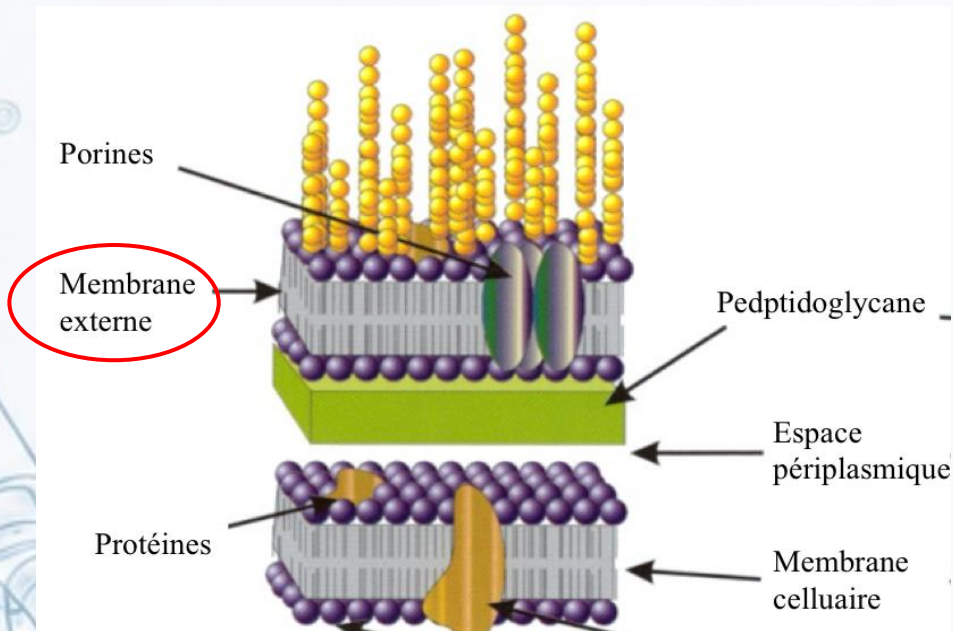
CIBLES D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES



- ① β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine
- ② Quinolones, rifamycines, nitrofuranes, nitro-imidazolés
- ③ Aminosides, macrolides, cyclines, synergistines, fusidanines, lincosanides
- ④ Polymyxines
- ⑤ Sulfamides antibactériens

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES MEMBRANES CELLULAIRES

- Action sur la membrane externe : **les polymyxines**
 - **Colistine** (Colimycine®)



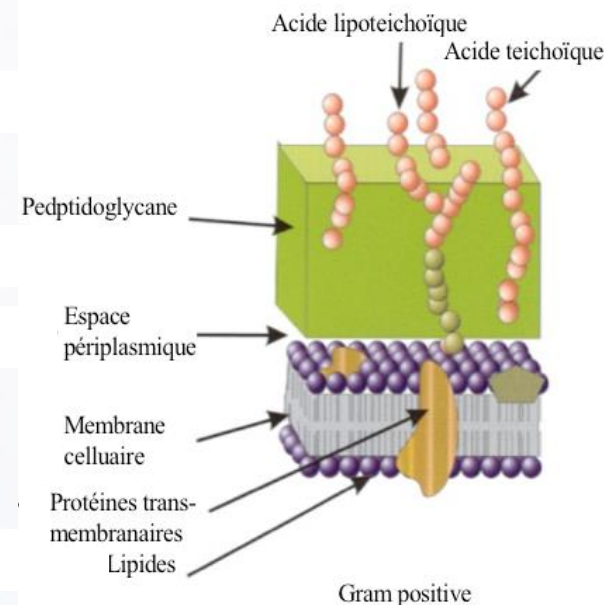
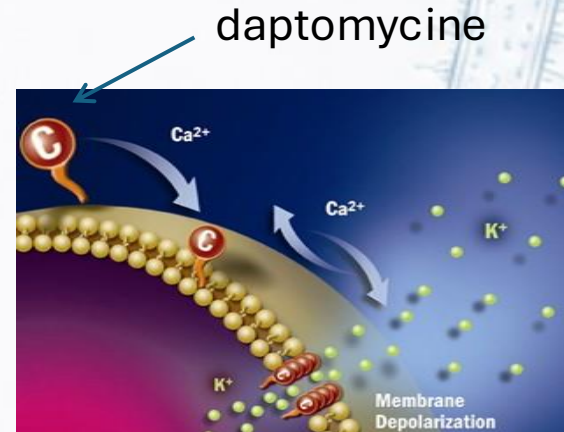
➔ Désorganisation de la membrane externe des bactéries à Gram négatif

ANTIBIOTIQUES AGISSANT SUR LES MEMBRANES CELLULAIRES

- Action sur la membrane plasmique : **lipopeptide cyclique**

- **Daptomycine**

- Grosse molécule -> Gram+ seulement
- Attraction entre l'ATB cationique et les charges (-) de la membrane plasmique
- Insertion puis désorganisation de la membrane plasmique
- Efflux de K^+ (cation intracellulaire +++)
- Dépolarisation et mort cellulaire



Autres molécules à connaître

Classe/Molécule	Cible	Spectre	Indications majeures/Remarques
Tetracycline/Doxycycline Vibramycine®	Ribosome	Intracellulaires	Inf. à bactéries intracellulaires
Acide fusidique Fucidine®	Ribosome	Staphylocoques	Inf. à staphylocoque (2 ^e int.)
Furanes/Nitrofurantoïne Furadantine®	ADN	Large spectre	Inf. urinaire
Sulfamides/Cotrimoxazole Bactrim®	Précurseurs ADN	Staphylocoques Entérobactéries	Ostéo-articulaire Inf. urinaire
Apparenté macrolides/ Fidaxomycine	ARN pol	Clostridium	Infections à <i>Clostridium difficile</i>
Rifampicine (Rifadine®)	ARN pol		Tuberculose, ostéo-articulaire, infections sur matériel, prophylaxie...
Pivmécillinam	Paroi	BGN	Infections urinaires

Paramètres d'activité des ATB & Antibiogramme



De l'antibiotique... au traitement



« *Quelle concentration d'antibiotique faudra-t-il pour empêcher cette bactérie de pousser ?* »

1. Mesurer

CMI / diamètre

2. Interpréter

breakpoint

→ S / SFP / R

3. Exposer

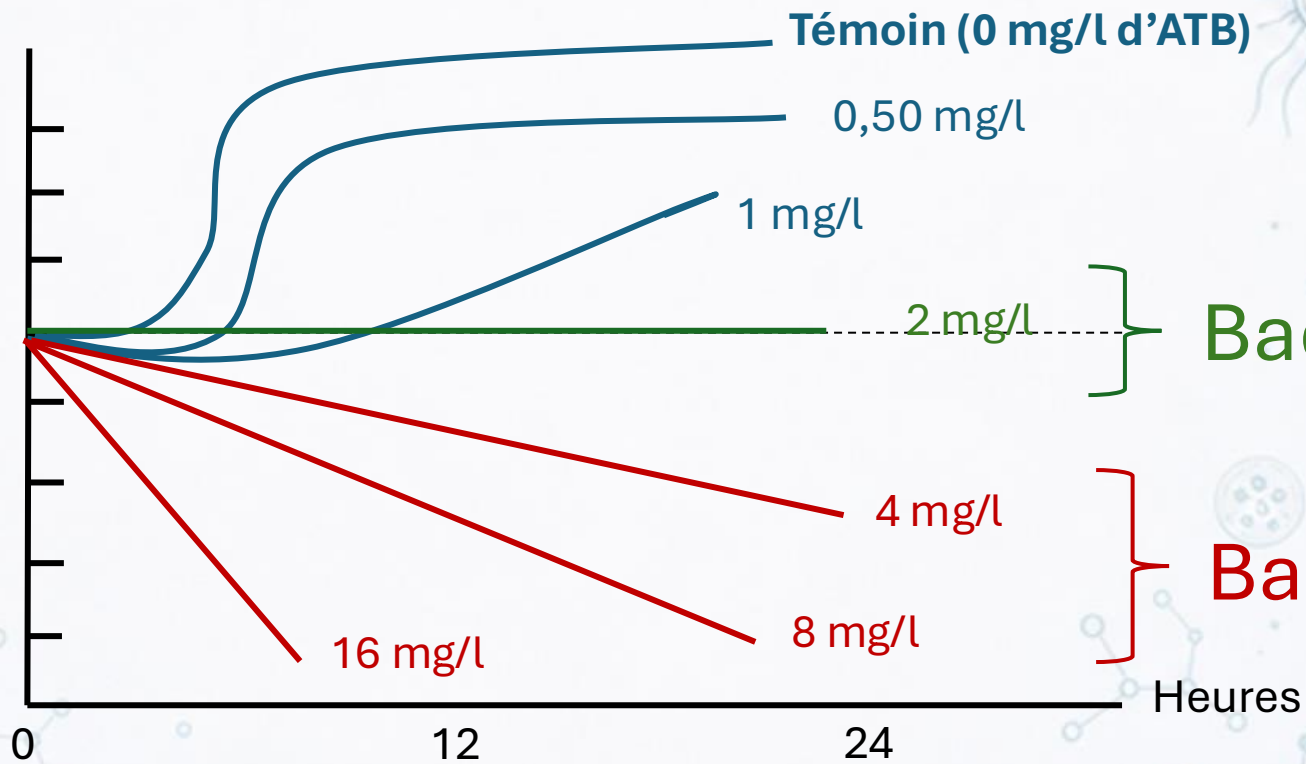
PK/PD

4. Comprendre

résistance

Bactériostase / Bactéricidie

Nombre de bactéries/ml (log)

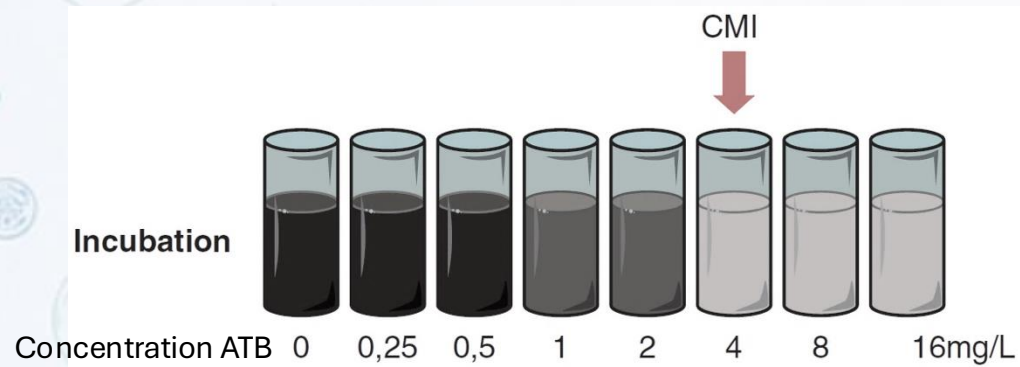


Bactériostase

Bactéricidie

Heures

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE : CMI



CMI = plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la croissance bactérienne visible, dans des conditions standardisées.

Ce qu'elle mesure

Mesure *in vitro* de l'inhibition de la croissance

Lecture

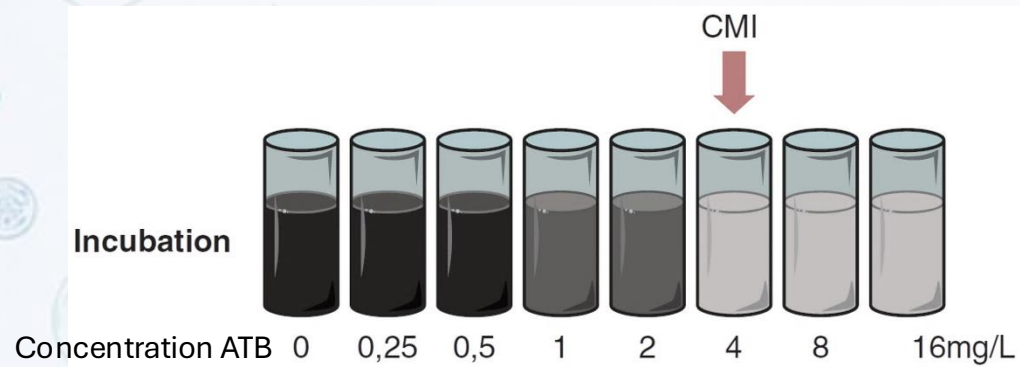
Une valeur à interpréter dans un contexte espèce / ATB / méthode.

Ce qu'elle ne mesure pas

À elle seule : succès clinique → besoin des infos d'exposition PK/PD (Dose • voie • intervalle • perfusion)

Une CMI est une mesure. Un antibiogramme est une interprétation.

CMI et ANTIBIOGRAMME



CMI = plus faible concentration d'antibiotique qui inhibe la croissance bactérienne visible, dans des conditions standardisées.



**Automatisation
(milieu liquide)**
(Concentrations critiques)



**E-test
(CMI)**



**Diffusion en milieu solide
(diamètres d'inhibition)**

De la CMI à l'antibiogramme

S?

R?



CMI

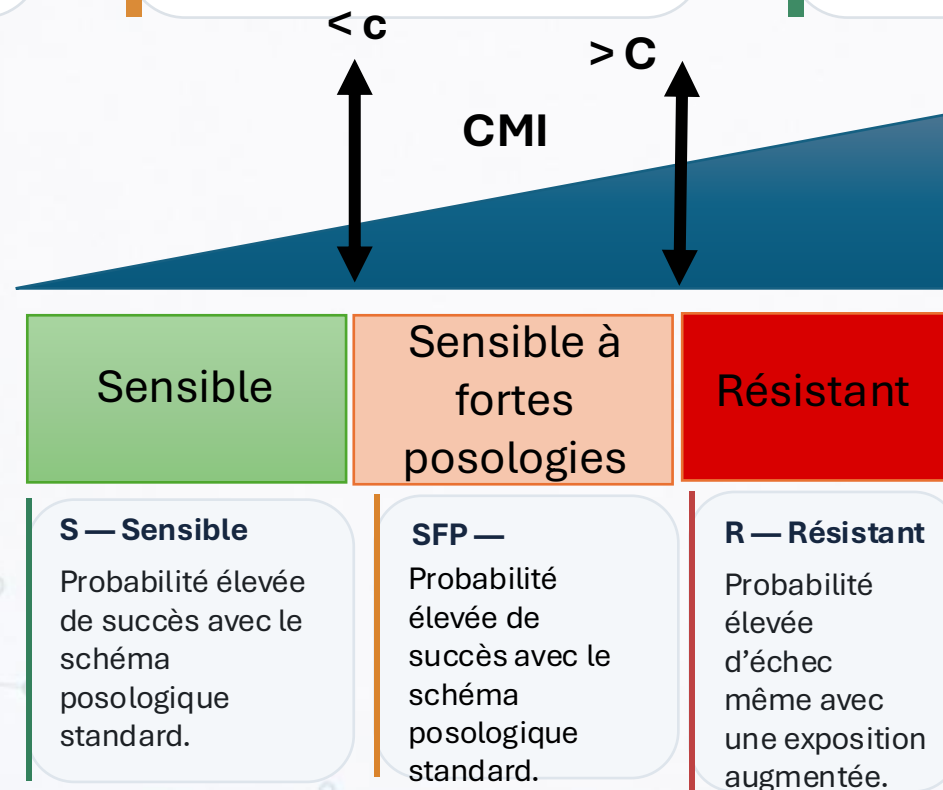
= Concentration Minimale Inhibitrice
Plus faible concentration inhibant la croissance

SEUIL

Quelle espèce / quelle combinaison ATB ?
→ Breakpoint clinique

CATÉGORIE

S : Sensible
SFP : Sensible à forte posologie
R : Résistant



La catégorie S/SFP/R dépend de la combinaison bactérie × antibiotique × exposition.

Pourquoi la PK/PD intervient-elle dans l'antibiogramme ?

CMI = besoin bactérien
PK/PD = exposition réellement obtenue

PK

Concentration dans le temps

PD

Exposition ↔ effet

Breakpoint (c/C)

Traduction en catégorie

PARAMETRES D'ACTIVITE DES ATB

- **Pour que l'ATB soit efficace**



- atteindre le foyer infectieux (absorption / diffusion)
- atteindre la cible bactérienne (pénétration / reconnaissance)



- actif sur la bactérie (inhibition de croissance / destruction)
- administré à bonne dose et/ou pendant assez longtemps
- ne pas être toxique pour l'hôte
 - spécificité de cible
 - Métabolisation
 - élimination

« **PK / PD** »

PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ATB

Etapas du cycle de l'ATB



PARAMETRES D'ACTIVITE DES ATB

ATB concentration-dépendant

ATB dont l'efficacité dépend surtout de sa concentration au contact de la bactérie
argument pour une administration en 1x/jour (Ex : aminosides, fluoroquinolones)

≠

ATB temps-dépendant

ATB dont l'efficacité dépend surtout du temps de contact avec la bactérie (à bonne concentration évidemment)
argument pour des administrations répétées ou en continu (Ex : bêta-lactamines)

Les 3 grands indices PK/PD

$fT > CMI$

Fraction du temps où la concentration libre reste au-dessus de la CMI.

Exemple majeur : β -lactamines.

C_{max} / CMI

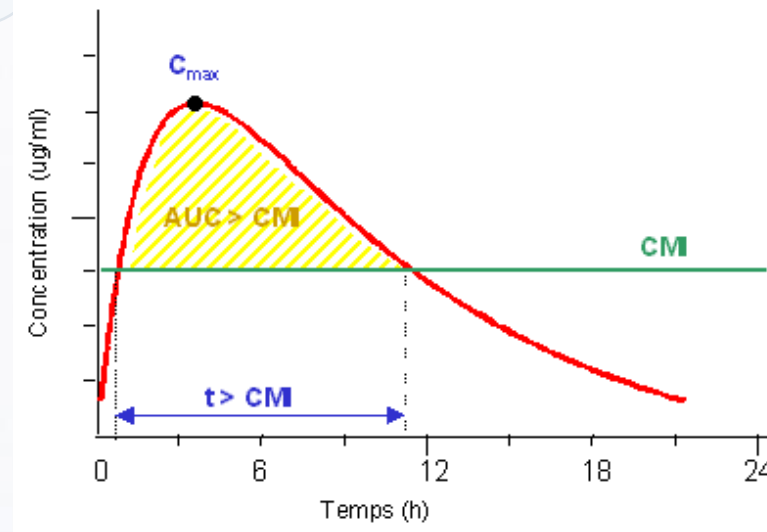
Rapport concentration maximale / CMI.

Exemple : aminosides.

AUC / CMI

Exposition totale / CMI.

Exemple : fluoroquinolones ; également central pour plusieurs autres ATB.



Ne pas réduire la PK/PD à « temps-dépendant vs concentration-dépendant ».

PARAMETRES D'ACTIVITE DES ATB

- **ATB concentration-dépendant**

- ATB dont l'efficacité dépend surtout de sa concentration au contact de la bactérie

- Paramètre critique = **C_{max}/CMI**

- argument pour une administration en 1x/jour

(Ex : aminosides)

- **ATB temps-dépendant**

- ATB dont l'efficacité dépend surtout du temps de contact avec la bactérie (à bonne concentration évidemment)

- Paramètre critique = **TEMPS avec [ATB] > CMI**

- argument pour des administrations répétées ou en continu

(Ex : bêta-lactamines)

PARAMETRES D'ACTIVITE DES ATB

- ATB concentration-dépendant
 - Exemple des **aminosides**
 - Optimisation pharmacologique :
 - Forte dose = maximiser l'efficacité
 - Limiter le nombre d'administrations = minimiser la toxicité



Intérêt du **suivi pharmacologique** (dosages plasmatiques) :

- « **Pic** » après 1^{ère} dose chez patients « sévères »
- « **Taux résiduel** » si traitement > 5j (toxicité)

PARAMETRES D'ACTIVITE DES ATB

- ATB temps-dépendant
 - Exemple des **glycopeptides**
 - Optimisation pharmacologique :
 - Faible dose = minimiser la toxicité
 - Augmenter le nombre d'administration = temps efficace
 - OU administration continue



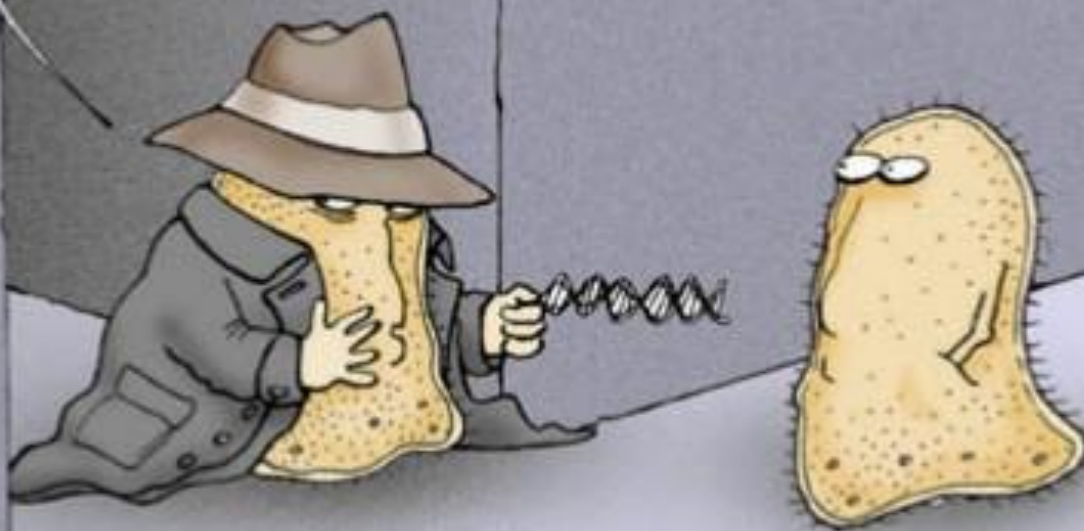
Intérêt du **suivi pharmacologique** (dosages plasmatiques) :

- « **Plateau** » (objectif thérapeutique si adm. continue)
- « **Taux résiduel** » (obj. thérap. si adm. discontinue)

Résistance aux ATB



Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?
Stick some of this into your genome...
Even penicillin won't be able to harm you...!



1920

DÉCOUVERTE
DES ANTIBIOTIQUES

1960

ESPOIR DE VOIR DISPARAITRE
LES MALADIES INFECTIEUSES

1970

APPARITION DES BACTÉRIES
MULTI-RÉSISTANTES (BMR)

1980

DIVERSIFICATION DES BMR

1990

DIFFUSION DES BMR

2000

APPARITION DES BACTÉRIES
HAUTEMENT RÉSISTANTES (BHR)

2010

DIFFUSION DES BHR

2050

1928

Découverte de
la pénicilline

1959

Découverte de
la méticilline

1945

Découverte des
céphalosporines

1940

1^{re} résistances à
la pénicilline

1961

1^{re} résistances à
la méticilline (SARM)

1970's

Diffusion des
SARM

1980

Découverte des
fluoroquinolones

1985

Découverte des
carbapénèmes

1987

1^{re} épidémies hospitalières
à entérobactéries productrices
de bêtalactamases
à spectre étendu
(EBLSE)

1984

1^{re} résistances
aux céphalosporines
de 3^e génération

1990's

Diffusion des
EBLSE

2000's

Épidémies hospitalières
à entérocoques résistants
aux glycopeptides (ERG) et entérobactéries
résistantes aux carbapénèmes (EPC)

2016

1^{er} cas d'entérobactéries
porteuses de résistance
transférable à la colistine

IMPASSES
THÉRAPEUTIQUES

Et si ça continue,
en 2050 les maladies
infectieuses pourraient
redevenir une des
premières causes
de mortalité

(contre 2%
actuellement)

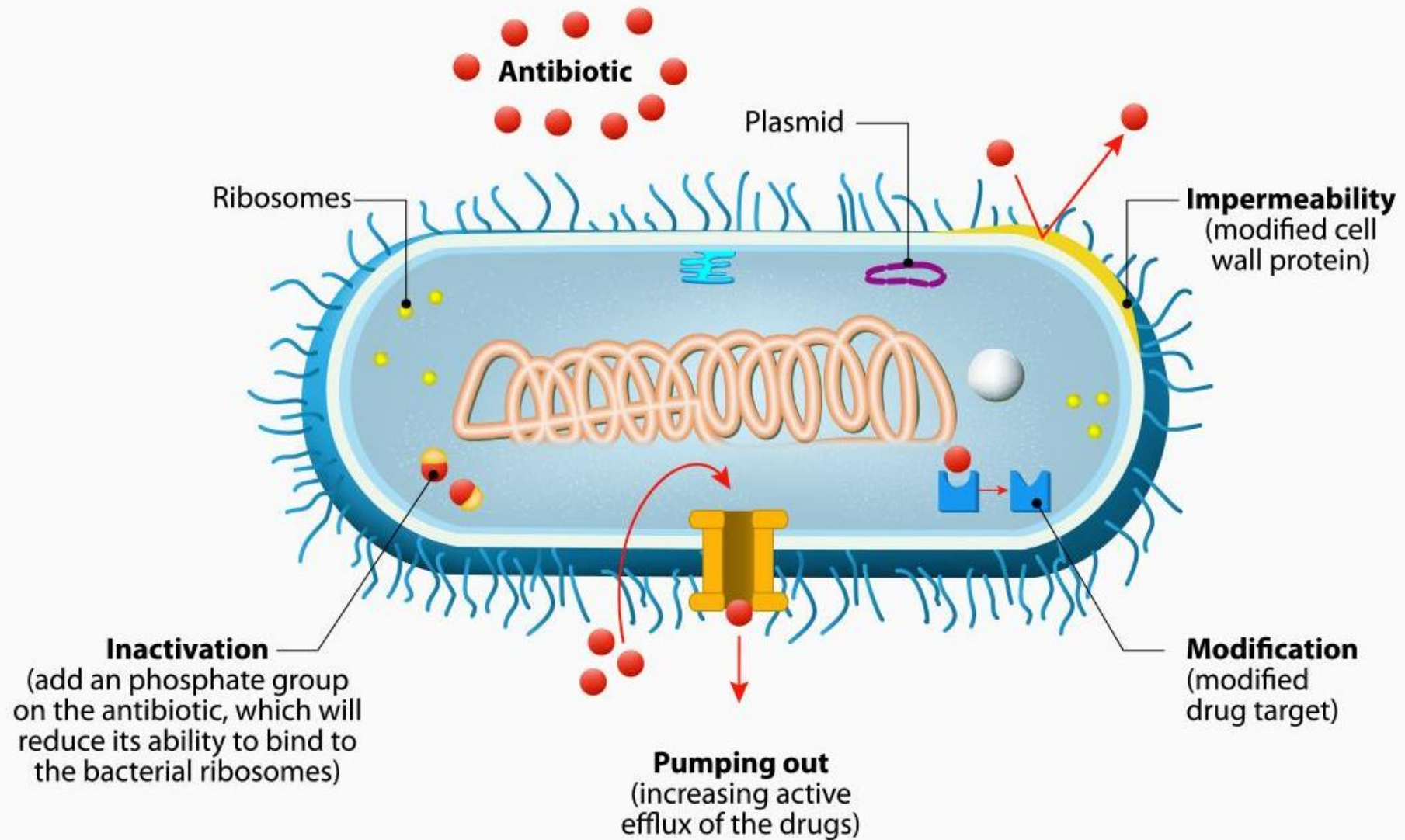
RESISTANCE AUX ATB

- Définition

= absence d'activité d'un ATB vis-à-vis d'une bactérie

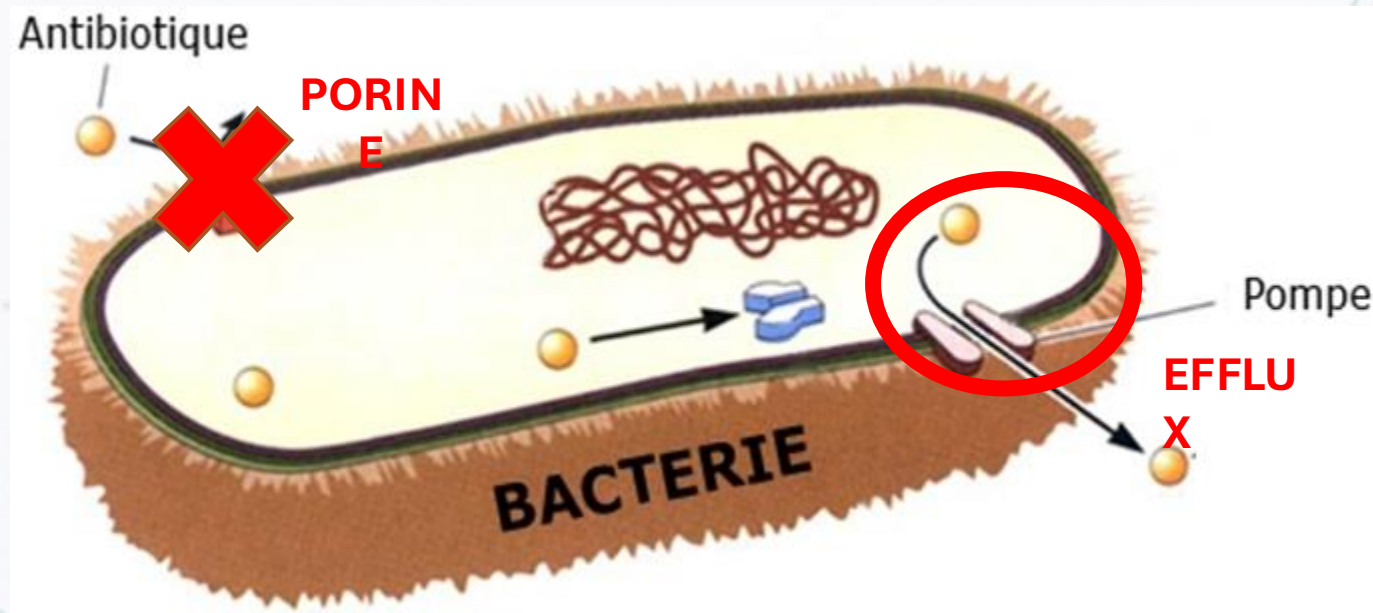
- Résistance **naturelle**: caractéristique d'espèce
⇔ l'ensemble des souches d'une même espèce bactérienne sont résistantes. Support génétique chromosomique en général. **Transmission verticale**
- Résistance **acquise**: une fraction seulement de l'espèce est devenue résistante. Support génétique chromosomique ou élément mobile (plasmide, transposon...). Risque de **transmission horizontale**

RESISTANCE AUX ATB



RESISTANCE AUX ATB

1- Pénétrer dans la bactérie → **imperméabilité / efflux**



RESISTANCE PAR IMPERMEABILITE

- Modification quantitative et/ou qualitative des **porines** → l'ATB ne pénètre plus
- Exemple de résistance naturelle par imperméabilité :
 - Bacilles à Gram négatif vs les glycopeptides
 - Anaérobies, streptocoques vs les aminosides
- Exemple de résistance par imperméabilité acquise :
 - *Pseudomonas aeruginosa* (« Pyo ») vs l'imipénème (= perte de porine)

RESISTANCE PAR EFFLUX

- Pénétration de l'ATB puis extériorisation immédiate par une **pompe** enchâssée dans la memk

Diagram illustrating antibiotic resistance mechanisms in Gram-negative bacteria, showing the Outer membrane and Cytoplasmic membrane.

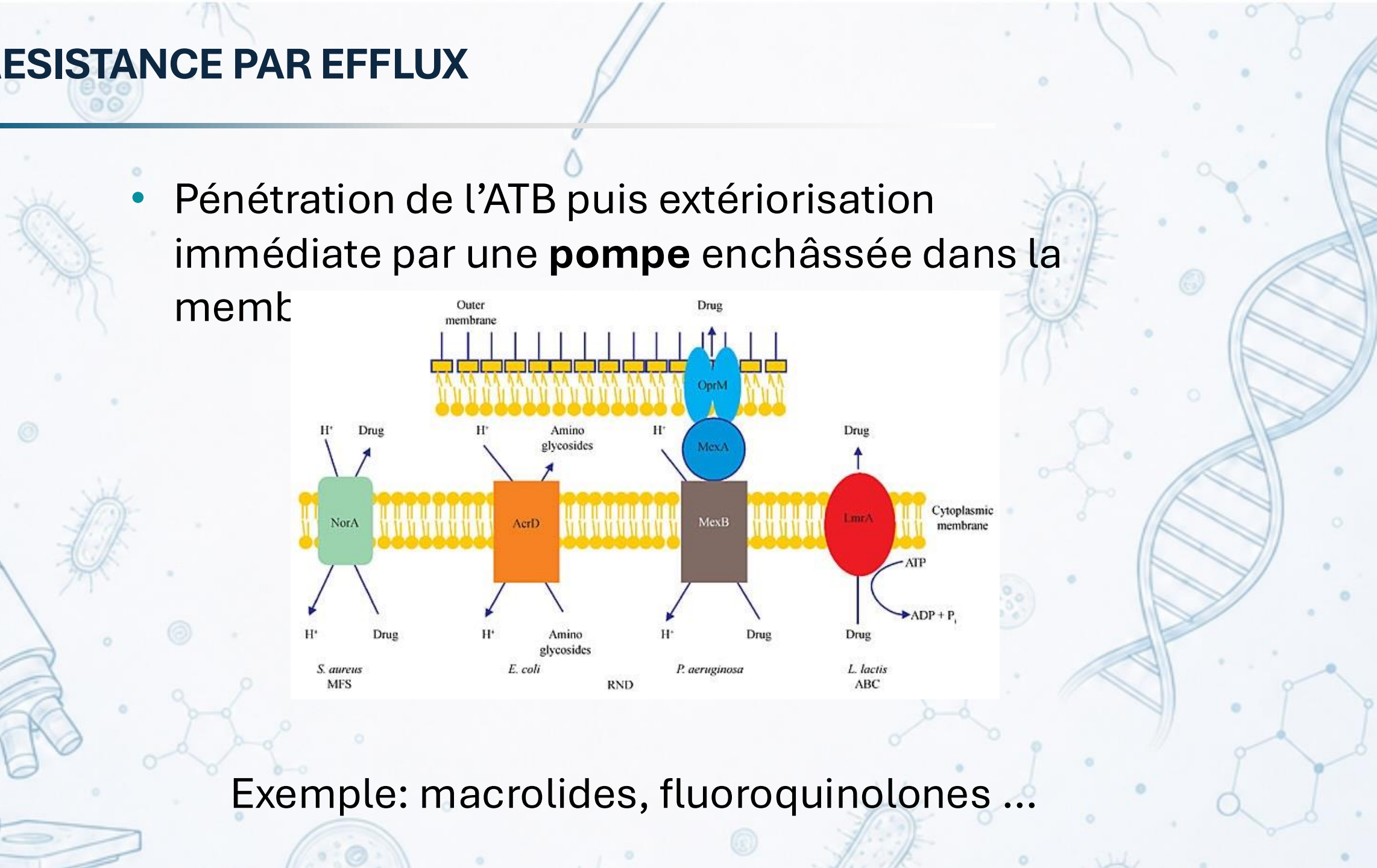
The diagram shows four efflux pumps embedded in the membranes:

- NorA** (green box): *S. aureus* MFS. Transports H^+ and Drug out of the cell.
- AcrD** (orange box): *E. coli*. Transports H^+ and Amino glycosides out of the cell.
- MexA** (blue circle) and **MexB** (brown box): *P. aeruginosa* RND. MexA is in the Outer membrane, MexB is in the Cytoplasmic membrane. They transport H^+ and Drug out of the cell.
- LmrA** (red oval): *L. lactis* ABC. Transports Drug out of the cell, using energy from ATP (ATP → ADP + P_i).

Labels include: Outer membrane, Drug, H^+ , Amino glycosides, Cytoplasmic membrane, ATP, ADP + P_i , *S. aureus* MFS, *E. coli*, *P. aeruginosa* RND, and *L. lactis* ABC.

Exemple: macrolides, fluoroquinolones ...

- # RESISTANCE PAR EFFLUX
- Pénétration de l'ATB puis extériorisation immédiate par une **pompe** enchâssée dans la memk
-
- Diagram illustrating antibiotic resistance mechanisms in Gram-negative bacteria, showing the Outer membrane and Cytoplasmic membrane.
- The diagram shows four efflux pumps embedded in the membranes:
- NorA** (green box): *S. aureus* MFS. Transports H^+ and Drug out of the cell.
 - AcrD** (orange box): *E. coli*. Transports H^+ and Amino glycosides out of the cell.
 - MexA** (blue circle) and **MexB** (brown box): *P. aeruginosa* RND. MexA is in the Outer membrane, MexB is in the Cytoplasmic membrane. They transport H^+ and Drug out of the cell.
 - LmrA** (red oval): *L. lactis* ABC. Transports Drug out of the cell, using energy from ATP (ATP → ADP + P_i).
- Labels include: Outer membrane, Drug, H^+ , Amino glycosides, Cytoplasmic membrane, ATP, ADP + P_i , *S. aureus* MFS, *E. coli*, *P. aeruginosa* RND, and *L. lactis* ABC.
- Exemple: macrolides, fluoroquinolones ...



RESISTANCE PAR EFFLUX

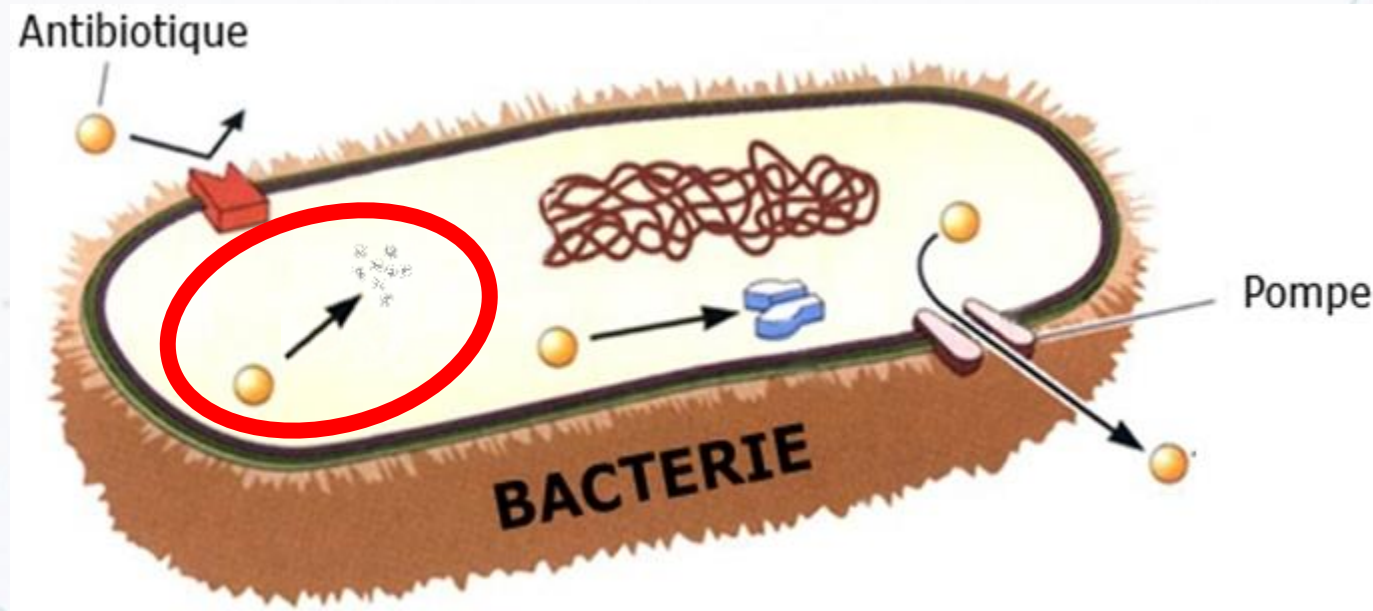
- Pénétration de l'ATB puis extériorisation immédiate par une **pompe** enchâssée dans la memk

The diagram illustrates four types of efflux pumps embedded in a lipid bilayer membrane, showing the transport of drugs and protons (H⁺) out of the cell. From left to right: 1. **NorA** (green box) in the *S. aureus* MFS pump, moving H⁺ and drug out. 2. **AcrD** (orange box) in the *E. coli* RND pump, moving H⁺ and amino glycosides out. 3. **MexB** (brown box) in the *P. aeruginosa* RND pump, moving H⁺ and drug out. 4. **LmrA** (red oval) in the *L. lactis* ABC pump, moving drug out using energy from ATP hydrolysis (ATP → ADP + P_i). Above the main membrane, an **OprM** (blue oval) pump is shown in the outer membrane, also moving drug out. Labels include 'Outer membrane', 'Drug', 'H⁺', 'Amino glycosides', 'Cytoplasmic membrane', and the specific pump names and organisms.

Exemple: macrolides, fluoroquinolones ...

RESISTANCE AUX ATB

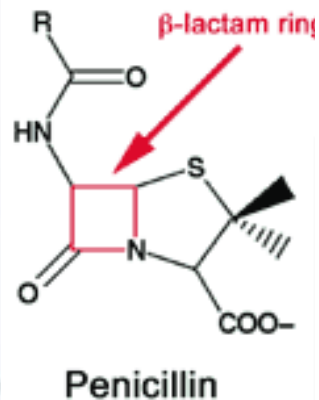
- 1- Pénétrer dans la bactérie → **imperméabilité / efflux**
- 2- Atteindre la cible → **dégradation enzymatique**



RESISTANCE PAR DEGRADATION DE L'ATB

- **Inactivation enzymatique** de l'ATB
- Exemple des β -lactamases
 - Pénicillinases
 - Céphalosporinases
 - BLSE etc...

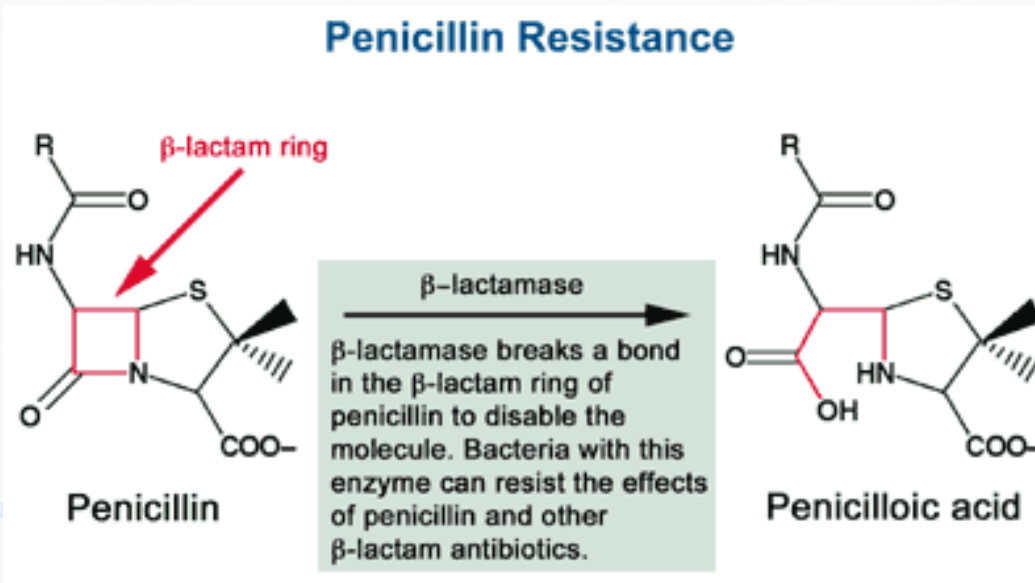
Droque active



RESISTANCE PAR DEGRADATION DE L'ATB

- **Inactivation enzymatique** de l'ATB
- Exemple des β -lactamases
 - Pénicillinases
 - Céphalosporinases
 - BLSE etc...

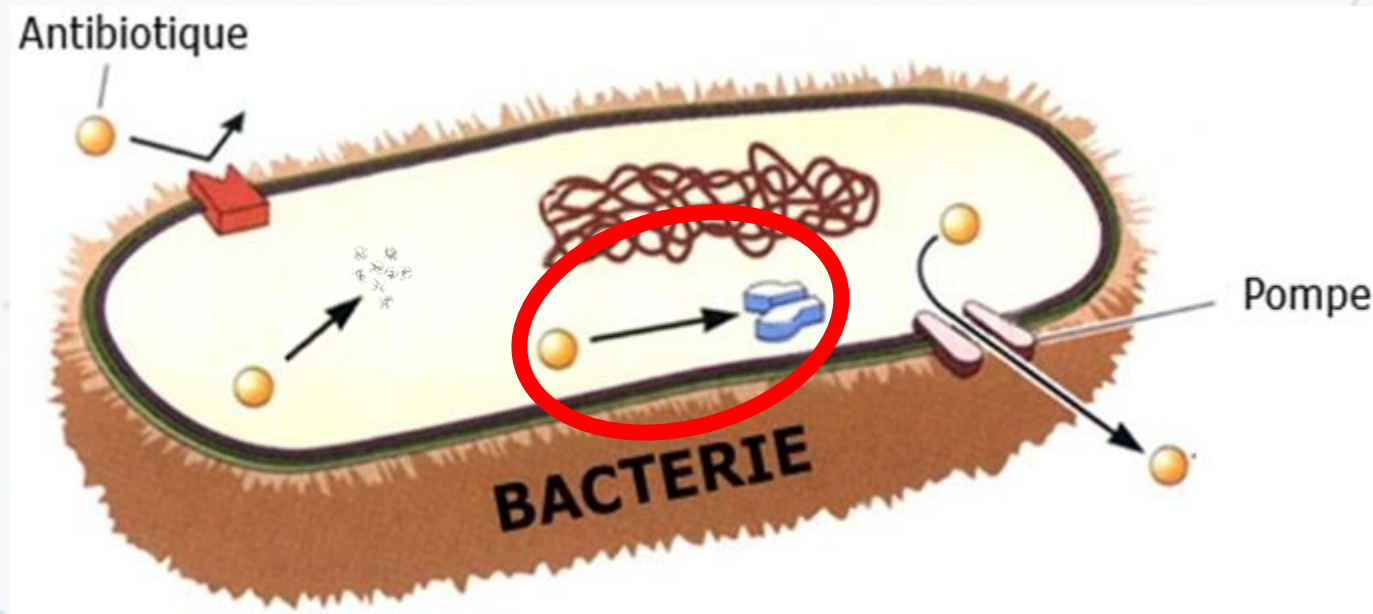
Droque active



**Métabolite
inactif**

RESISTANCE AUX ATB

- 1- Pénétrer dans la bactérie → **imperméabilité / efflux**
- 2- Atteindre la cible → **dégradation enzymatique**
- 3- Reconnaître et fixer la cible → **protection / mutation de la cible**



RESISTANCE PAR MUTATION DE LA CIBLE

- Mutation de la cible → non reconnue par l'ATB
- Exemples
 - acquisition d'une nouvelle PLP (PLP2A) chez *S. aureus* → SARM
 - modification de la PLP du pneumocoque par acquisition de gènes d'autres espèces → PLP « mosaïque » du PSDP
 - mutation de l'ADN gyrase des bactéries → résistance aux quinolones

Comment une bactérie résiste-t-elle ?

1 — NE PAS ENTRER

- ↓ perméabilité
= quantité ou qualité des porines
- ↑ efflux

2 — DÉTRUIRE

- Production d'enzymes dégradant l'ATB
ex : β -lactamases
→ ATB inactivé

3 — MODIFIER

- Mutation de la cible :
modifiée et plus reconnue
- Nouvelle cible
ex : PBP2a chez *S. aureus*
- Protection de la cible

4 — SÉLECTIONNER

- Pression antibiotique
→ avantage aux résistants
- Les antibiotiques induisent-ils l'apparition de résistance ?
⇒ Non ! Ils sélectionnent des mutants préexistants

Les 8 messages à retenir

1. Un antibiotique possède une cible bactérienne

2. Le spectre dépend de la bactérie et de l'ATB.

3. CMI $\neq$ Efficacité chez le patient

4. S / SFP / R sont des catégories d'exposition.

5. PK/PD relie exposition et efficacité.

6. L'antibiogramme traduit le résultat microbiologique.

7. La résistance peut toucher plusieurs étapes.

8. Le bon usage limite la pression de sélection.

BMR / BHRe : Pourquoi certaines bactéries deviennent-elles difficiles à traiter ?

Mutations

Acquisition de gènes

Pression de sélection ATB

Résistance

Bactérie Multi-Résistante = BMR

- Entérobactérie résistante aux C3G (BLSE, HyperCase)
- *S. aureus* résistant méticilline : SARM
- *P. aeruginosa* résistant Ceftazidime
- *E. faecalis* résistant aux glycopeptides
- *Acinetobacter baumannii* résistant aux carbapénèmes

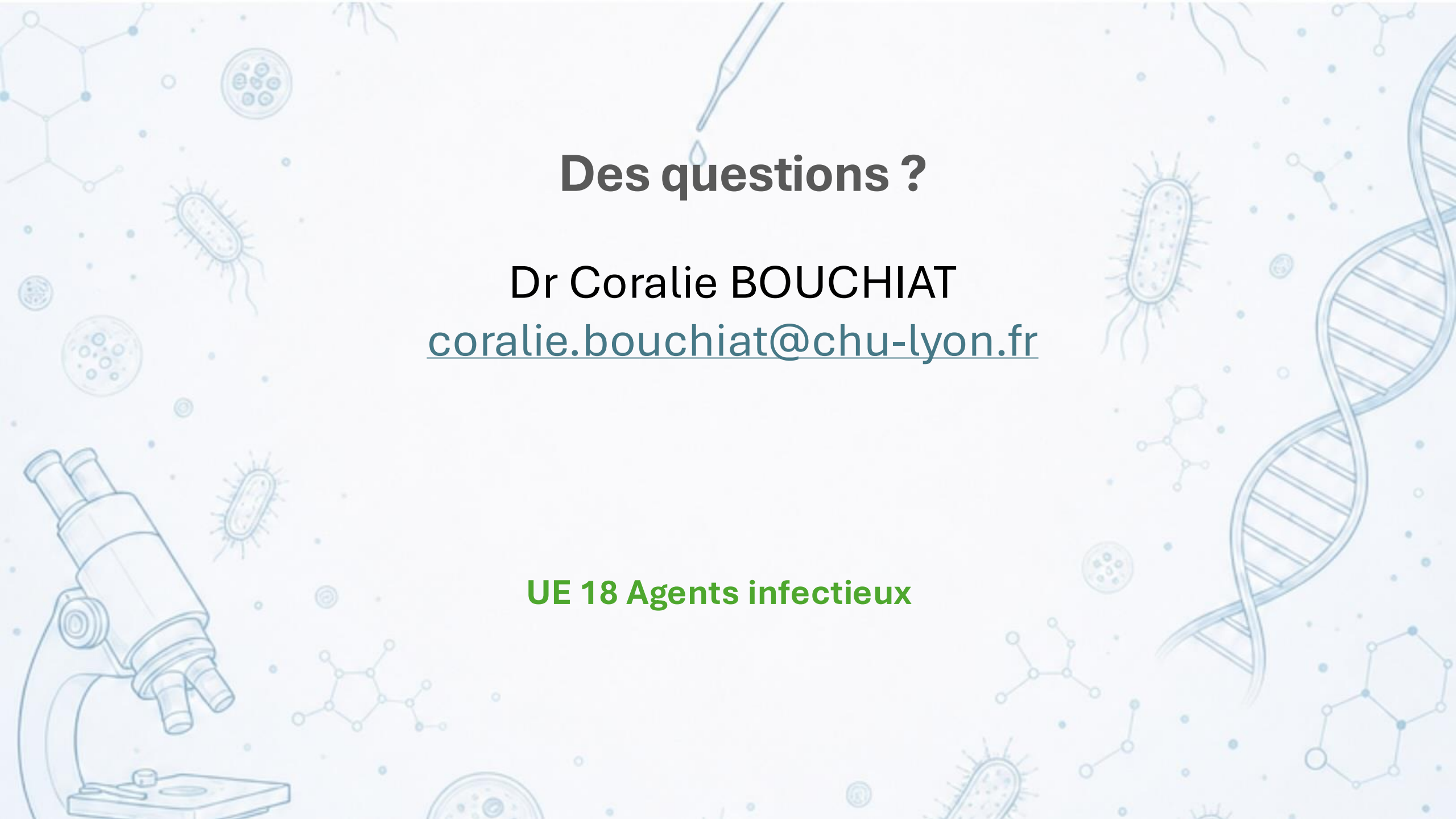
Bactérie Hautement Résistante émergente = BHRe

- Entérobactérie productrice de carbapénémase
- *E. faecium* résistant aux glycopeptides



EDN : ce que l'étudiant doit savoir faire

- Relier une famille d'antibiotiques à sa cible
- Expliquer bactériostase vs bactéricidie
- Définir CMI et CMB
- Comprendre l'interprétation S / SFP / R
- Relier PK/PD et activité
- Reconnaître les grands mécanismes de résistance
- Relier un mécanisme de résistance à un phénotype microbiologique



Des questions ?

Dr Coralie BOUCHIAT
coralie.bouchiat@chu-lyon.fr

UE 18 Agents infectieux