

M1 Biotechnologie microbienne

**VALORISATION DES  
SUBSTANCES À  
INTÉRÊT  
BIOTECHNOLOGIQUE**

**Chargé de cours : Dr. CASASNI**

Année universitaire : 2024/2025



**LES PRODUITS  
NATURELS  
D'ORIGINE  
MICROBIENNE**

# ANTIBIOTIQUES

3

Le terme antibiotique, du grec «**anti**» (contre) et «**bios**» (vie), désigne une substance possédant une **activité antibactérienne** à des **concentrations faibles** n'entraînant **pas de toxicité** pour l'hôte.

Un antibiotique est une substance **naturelle** ou **synthétique** qui **détruit** ou **bloque** la croissance des bactéries. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique **bactéricide** et dans le second cas d'antibiotique **bactériostatique**.



# ORIGINE DES ANTIBIOTIQUES

Les ATB proviennent :

- De **bactéries** (Streptomyces) :
- De certains **champignons** (pénicilline et aspérgillus)
- De **colorants** (sulfamides) et de **végétaux** (quinolones) exceptionnellement

# HISTORIQUE

5

- **Fin des années 1920** : Découverte fortuite de la **pénicilline** par Alexander **Fleming** en 1928 alors qu'il travaillait sur les **staphylocoques** : présence de moisissure (= **Penicillium**) empêchant le staphylocoque de pousser. Cela a conduit à l'isolation de la **pénicilline G = 1er antibiotique (ATB) bactéricide découvert.**

Mécanisme (compris + tard) : action ciblée de la **pénicilline G** sur les **PLP (protéines liant la pénicilline)**, enzymes construisant la **paroi** des bactéries et notamment du **peptidoglycane**.

# HISTORIQUE

6

- **Années 1940** : Utilisation importante de la pénicilline sur les champs de bataille de la **Seconde Guerre mondiale** => guérison des plaies du fait de l'absence de surinfections liées aux **bactéries anaérobies** ou aux **staphylocoques dorés** (∅ amputation).
- **Quelques années plus tard** : Apparition de **staphylocoques résistants à la pénicilline** par production de **pénicillinase** (enzyme hydrolysant la pénicilline produite par  $\approx 90$  % des staphylocoques).

La **pénicilline G** ne peut donc **plus être utilisée en 1<sup>ère</sup> intention** pour traiter une infection à staphylocoques.

# HISTORIQUE

7

- **1960 (Nouveaux ATB) : Découverte de la pénicilline M (oxacilline/méticilline) grâce à une **modification** de la molécule de pénicilline G.**

Découverte de l'**acide clavulanique** : inhibiteur de la pénicillinase qui agit comme un « bouclier » de la pénicilline.

Découverte de la **céfalotine** : non hydrolysée par la pénicillinase.

# HISTORIQUE

8

- **1961** : Apparition de souches résistantes à toutes les  $\beta$  lactamines (famille regroupant les pénicillines et les céphalosporines) appelées **SARM** (*Staphylococcus aureus* résistants à la méticilline) ou **OXA-R** (résistants à l'oxacilline).

Mécanisme : mutation de la PLP (cible initiale de la pénicilline) => remplacée par la **PLP2a** qui empêche la fixation des molécules d'ATB sur la paroi bactérienne.

- **Actuellement** : La mutation PLP2a concerne  $\approx 30\%$  des staphylocoques dorés responsables d'infections nosocomiales et résistants à toutes les  $\beta$  lactamines ( $\approx 10\%$  dans les infections communautaires) mais aussi à d'autres classes d'ATB : aminosides, quinolones, macrolides.

Ces résistances sont retrouvées chez de nombreuses espèces bactériennes = les **BMR** (bactéries multirésistantes) qui impliquent des **mesures spécifiques de prise en charge et d'isolement à l'hôpital.**



# MODE D'ACTION D'UN ANTIBIOTIQUE

10

1. Antibiotiques agissant sur les **membranes** (plasmique ou externe des Gram -)
2. Antibiotiques inhibant la **synthèse protéique** (ribosomes)
3. Antibiotiques agissant sur les **acides nucléiques** (ARN, ADN)

1. Antibiotiques agissant sur les **membranes** (plasmique ou externe des Gram -)

Plusieurs classes d'antibiotiques prennent pour cible des enzymes intervenant dans la synthèse de la paroi bactérienne.

- Les  **$\beta$ -lactames**, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi ;
- Les **glycopeptides**, qui se lient à un intermédiaire de synthèse ;
- Quelques **molécules d'intérêt mineur** (fosfomycine, cyclosérine, bacitracine, acide fusidique, polymyxine et, dans une certaine mesure, la néomycine).
- **Polymixines**

# MODE D'ACTION D'UN ANTIBIOTIQUE

12

2. Antibiotiques inhibant la **synthèse protéique** (ribosomes)
  - **Aminosides** (action sur la petite s.u 30s du ribosome des bactéries)
  - **Macrolides** (action sur la grosse s.u 50s du ribosome des bactéries)  
lincosamines et streptogramines = MLS
  - **Tétracyclines**
  - **Phénicoles**
  - **Oxazolidinones**

# MODE D'ACTION D'UN ANTIBIOTIQUE

13

3. Antibiotiques agissant sur les **acides nucléiques** (ARN, ADN)
  - **Sulfamides** (action sur les précurseurs des bases nucléiques : les folates)
  - **Triméthoprim**
  - **Quinolones** (action sur la gyrase, la topoisomérase : enzymes enroulant/déroulant l'ADN)
  - **Rifamycines** (action sur l'ARN polymérase)
  - **Nitro-5-imidazoles**
  - **Nitrofuranes**

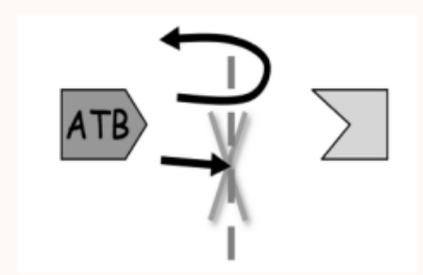
# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ATB

14

Les bactéries deviennent **résistantes** à un antibiotiques du jour au lendemain, lorsqu'elles subissent une **mutation** qui modifie la **cible visée** par l'antibiotique ou encore lorsqu'elles **acquièrent** d'une autre bactérie l'**information génétique** permettant de **détruire** ou d'**inactiver** l'antibiotique.

- **Diminution** de la **pénétration** de l'ATB dans la cellule bactérienne
- **Modification** de la molécule d'ATB pour qu'elle ne soit **plus active**
- **Modification** ou **substitution** de la **cible**

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ATB

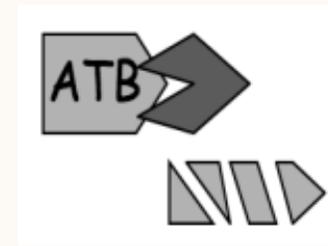


15

- Diminution de la **pénétration** de l'ATB dans la cellule bactérienne
- ✓ **Imperméabilité** (grâce aux porines des bactéries à GRAM -)
- ✓ **Efflux** (mécanisme actif avec des pompes permettant la sortie de l'ATB hors de la bactérie)

**Exemple :** Résistance naturelle des bacilles à Gram négatif aux glycopeptides (vancomycine), molécules de grande taille ne pouvant pas entrer dans les porines de la membrane externe de ces bactéries. L'imperméabilité est également impliquée dans la résistance acquise des bactéries, par exemple celle de *Pseudomonas aeruginosa* à l'imipénème par perte de la porine D2 de la membrane externe, voie d'entrée de l'antibiotique.

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ATB



16

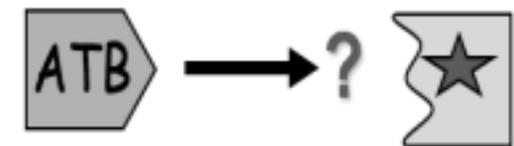
- **Modification** de la molécule d'ATB pour qu'elle ne soit **plus active**
- ✓ **Inactivation enzymatique**
  - $\beta$  lactamines : pénicillinases, céphalosporinases
  - Aminosides

**Exemple :** La bactérie peut acquérir des gènes de résistance codant des enzymes nommées  $\beta$ -lactamases et capables d'hydrolyser le noyau  $\beta$ -lactame des  $\beta$ -lactamines, les transformant en produits inactifs.

# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ATB

17

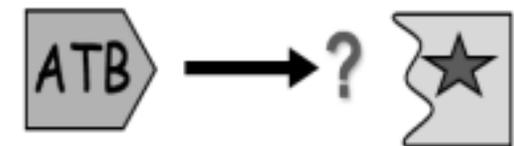
- **Modification ou substitution de la cible**
- ✓ **Mutations sur le gène codant pour la cible** : par ex, en cas de mutation du gène des PLP => changement de conformation => Ø fixation de la pénicilline. Ce mécanisme de résistance concerne le pneumocoque et les streptocoques oropharyngés.
- ✓ **Substitution par une autre structure** : par ex, chez les SARM/OXA-R, acquisition de la PLP2a qui remplace la PLP naturelle du staphylocoque.



# MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ATB

18

**Exemple :** La résistance acquise de *Staphylococcus aureus* à la méticilline. La bactérie possède une nouvelle PLP, la PLP2A ayant très peu d'affinité pour les  $\beta$ -lactamines. La PLP2a est codée par le gène MecaA, inclus dans un élément génétique mobile intégré dans le chromosome et appelé en anglais staphylococcal cassette chromosome mec ou SCCmec.



La **résistance aux bactéries** s'exprime par la synthèse de protéine, il y'a trois genres de résistance.

1. **Résistance naturelle** : Les protéines codées par le chromosome ont une structure telle qu'elles empêchent la pénétration de l'antibiotique (les membranes sont imperméables, un système de transport est absent) ou l'inactivent (les beta-lactamases chromosomiques).

**Exemples** : Les bacilles Gram- sont résistants vis à vis de la Pénicilline G. Les Cocci Gram+ sont résistants vis à vis des polymyxines. Le BK est résistant aux pénicillines et aux tétracyclines.

2. **Résistance acquise** : La résistance acquise survient lorsque quelques souches d'une même espèce normalement sensibles deviennent résistantes. Cette résistance peut-être acquise par **mutagenèse** : c'est une résistance chromosomique c'est-à-dire sous l'action de facteurs génétiques située soit au niveau des chromosomes bactériens soit en dehors de ceux-ci.

- Résistance chromosomique due à des **mutations**.
- Résistance extra chromosomique : la plus fréquente. Elle est liée à la production d'une **enzyme inhibitrice**.

## 2. Résistance acquise :

**Exemple :** La formule des pénicillines comporte un cycle  $\beta$  lactame indispensable à l'activité de l'antibiotique ; de nombreuses bactéries comme les staphylocoques, les colibacilles, le proteus, le pseudomonas ... peuvent hydrolyser et ouvrir ce cycle  $\beta$  lactame à l'aide d'une  $\beta$  lactamase.

3. **Autres types de résistance** : Les bactéries ont la capacité de transférer l'information génétique. La plupart de ces cas de résistances se rencontrent à l'hôpital. C'est une information génétique exogène qui est récupérée par la bactérie.

Le premier cas de résistance fut observé en sur un patient japonais. Il souffrait d'une infection à Shigelle (une entérobactérie, c'est-à-dire un bacille gram négatif, mobile). La Shigelle provoquait une dysenterie qui pouvait être soignée par des sulfamidés, mais elle était devenue résistante à ces sulfamidés. Les chercheurs ont démontré que cette résistance était accompagnée par des résistances *in vitro* à d'autres antibactériens.

## **LIMITATIONS DE L'UTILISATION THÉRAPEUTIQUE D'UN ATB** 23

En dehors de la résistance bactérienne, cinq autres phénomènes **limitent** l'utilisation thérapeutique des antibiotiques.

- Toxicité
- Allergie
- Inactivation dans l'organisme
- Incompatibilité
- Contre-indications

## TYPES D'ACTIVITÉ

- **Anti Gram+** : Pénicilline
- **Anti Gram -** : Polymyxine
- **À large spectre** : Tétracycline
- **À action locale** : Soframycine
- **Antituberculeux** : Rifamycine
- **Antifongique** : Nystatine
- **Antitumoral** : Rubidomycine

# ACTIVITÉ D'UN ATB SUR UNE BACTÉRIE

25

- **CMI (Concentration Minimale Inhibitrice)** : plus faible concentration d'ATB inhibant/empêchant la multiplication de la bactérie.
- **Spectre d'un ATB** : Il répartit les espèces bactériennes en 3 classes : les espèces habituellement sensibles à l'ATB, les espèces modérément sensibles et les espèces résistantes.
- **ATB bactériostatique** : inhibe la multiplication **sans tuer** la bactérie.
- **ATB bactéricide** : inhibe la multiplication et **tue** la bactérie.
- **Antibiogramme (ATBG)** : Il étudie la **sensibilité** de la bactérie vis-à-vis d'un ensemble d'ATB et permet de détecter d'éventuelles résistances acquises par la bactérie testée.

Les antibiotiques peuvent être obtenus par **fermentation** ou alors par **hémisynthèse**.  
Exemple : l'ampicilline.

L'**hémisynthèse** a pour but de fournir de nouveaux produits pour remplacer ceux qui sont devenus inactifs du fait des résistances opposées par certaines bactéries (suite à l'usage intempestif en thérapeutique humaine).

Une **hémisynthèse** est un cas particulier de synthèse chimique. La molécule de départ est issue directement de **substances naturelles** et **correspond quasiment dans sa structure à la molécule que l'on souhaite produire**. L'enjeu d'une hémisynthèse est une **légère modification** afin de faire acquérir à la molécule cible des **propriétés qu'elle n'avait pas**, ou la rendre plus assimilable pour un consommateur. L'intérêt par rapport à une synthèse est **d'économiser des étapes dans la fabrication**.

## Exemple :

Les **Pénicillines du groupe III**. Il s'agit de pénicillines **hémisynthétiques** à spectre élargi ou modifié, essentiellement dans le sens d'un déplacement d'activité vers les **germes à Gram négatif**, sur lesquels les deux premiers groupes sont peu actifs. De même les **variations de structure** apportées tendent elles à obtenir une stabilité suffisante en milieu acide pour **permettre l'usage par voie orale** (amoxicilline).

Aujourd'hui, la fabrication des antibiotiques se caractérise par trois conditions. Ces **trois conditions** doivent être respectées pour pouvoir **produire l'antibiotique à grande échelle**.

- Tout d'abord, l'antibiotique doit couvrir un **large spectre d'action**.
- De plus, on s'assure de sa **pharmacocinétique**, c'est-à-dire qu'il faut qu'il y ait absence d'effets secondaires néfastes sur l'organisme, ou que le rapport bénéfice / risque soit positif.
- Enfin, on doit s'assurer que la fabrication de l'antibiotique sera **rentable**.

Les performances d'une culture en vue de la production industrielle d'antibiotique tiennent dans la capacité d'atteindre les **3 objectifs majeurs** (capacité technologique) :

- Obtenir une **croissance efficace** aboutit à une quantité importante de biomasse dans un état physiologique compatible avec la production.
- Maintenir pendant une période « **la plus longue possible** » la biomasse dans des conditions de production optimales.
- Faire en sorte que ces phases de croissance, de production, ainsi que les étapes d'extraction et de purification soient les **moins coûteuses possibles**.

# **PRODUCTION INDUSTRIELLE D'ATB**

30

Les étapes de production industrielle d'un antibiotique sont les suivantes :

1. Préparation de l'inoculum
2. Conservation des souches
3. Propagation
4. Mise en œuvre de la production
5. Extraction et purification

## 1. Préparation de l'inoculum

L'inoculum est l'ensemble de la **biomasse** nécessaire pour ensemencer un **fermenteur de production** de grande capacité. Sa préparation est basée sur la mise en culture de souches génétiquement modifiées, il convient donc de bien conserver les souches et de bien les propager.

## 2. Conservation des souches

De nombreux organismes producteurs d'antibiotiques sont généralement très **instables**. Ex : Les Streptomyces présentent un taux de mutation de 0,1 à 1%. Les techniques utilisées doivent permettre des conservations stables à long terme, sans multiplication cellulaire.

## Conservation des cellules végétatives :

Les procédés de lyophilisation à  $-70^{\circ}\text{C}$  à  $-196^{\circ}\text{C}$  permettent de conserver des échantillons dont la durée de vie peut excéder plusieurs années. Les techniques impliquant d'importants refroidissements ou un vide poussé induisent une forte mortalité. Pour limiter ces effets, l'utilisation de cryoprotecteurs tel que le lait écrémé, le glycérol ou le diméthylsulfoxyde est recommandée.

Pratiquement, il faut partir d'une culture en milieu liquide en phase exponentielle de croissance, y ajouter une solution stérile du cryoprotecteurs (10 à 20% en volume). La suspension homogénéisée est répartie dans des récipients identiques utilisés pour la congélation ou la lyophilisation.

## Conservation sous forme de spores :

La plupart des souches utilisées peuvent sporulées sur milieu solide adéquat. Les spores et le mycélium peuvent être décrochés de la gélose par une solution stérile d'eau physiologique. La suspension est filtrée sur coton cardé pour éliminer le mycelium, additionnées de cryoprotecteurs, puis répartie dans plusieurs flacons et traitée de la même façon que les cellules végétatives.

## 3. Propagation

La propagation consiste en une série de cultures appelée « pré culture » dans des milieux de volume croissant. Outre, l'objectif de croissance rapide et la production de biomasse importante, un des buts de la propagation est d'amener les cellules dans un état physiologique propice à une bonne production d'antibiotique pendant ces phases. Pour ce placement physiologique, on effectue une succession de pré cultures ayant lieu dans des milieux différents, convergeant progressivement vers la composition de milieu de production.

## 4. Mise en œuvre de la culture de production

### Mode de culture :

Les procédés de production font appel au mode de culture discontinu ou au mode semi-continu.

- En **mode discontinu**: La production se poursuit jusqu'à épuisement du milieu en précurseur de biosynthèse ou jusqu'à l'apparition de conditions physiologiques défavorables.
- En **mode semi continu**: La production peut se poursuivre par apport progressif de ces sources de précurseurs ce qui impose un contrôle rigoureux de la concentration des éléments nécessaires.

## 4. Mise en œuvre de la culture de production

### Composition et préparation du milieu :

- Le milieu de production doit d'abord permettre d'assurer **une importante croissance** pour conduire à une **concentration élevée en cellule** au moment de la production.
- Il doit assurer ensuite la **maintenance de la vitalité des cellules** et la **production optimisée** de l'antibiotique. Il doit de ce fait fournir des **sources d'énergie** et assurer les **conditions physico-chimiques désirées**,

## 4. Mise en œuvre de la culture de production

### Composition et préparation du milieu :

- Les milieux doivent permettre de fournir sans limitation les **précurseurs nécessaires** aux synthèses des antibiotiques tout en évitant ces phénomènes de **répression** et/ou **d'inhibition**.
- Les oses, les polyholosides, les acides gras, les triglycérides et les protides fournissent les sources **de carbone** et **d'énergie**. Lors de la phase de croissance initiale, il est possible d'ajouter des sources d'énergie rapidement catabolisables assurant une croissance rapide (ex : glucose).

## 4. Mise en œuvre de la culture de production

### Composition et préparation du milieu :

- Les **acides gras** et leurs **dérivés** sont souvent apportés par les **huiles** sous forme de **triglycérides**. Les huiles les plus utilisées sont : les huiles de soja, d'arachide, de maïs et de colza.

Outre leur rôle de source d'énergie et de précurseurs éventuels, les acides gras exercent des **actions physico-chimiques appropriées** : formation d'émulsion, réduction des mousses, modification de la perméabilité membranaire.

## 4. Mise en œuvre de la culture de production

### Composition et préparation du milieu :

- L'ammonium est la meilleure **source d'azote** pour assurer une croissance rapide. Comme pour le glucose, on ajoute des sels d'ammonium pour favoriser cette phase tout en surveillant la concentration pour éviter la baisse de production liée à une concentration trop élevée. Si l'on choisit de poursuivre l'alimentation par des sels d'ammonium, ils seront apportés en mode semi-continu, généralement l'azote pour la production (2ème phase) sera apporté sous forme de sources complexes ; exemple : farines de soja ou d'arachide riches en protéines

## 5. Extraction et purification

A l'issus de la fermentation, l'antibiotique est présent à des concentrations **relativement faibles** dans un mélange **polyphasique complexe** comprenant les cellules, les éléments du milieu et de nombreux métabolites.

Les étapes d'extraction et de purification représentent une part importante devant la diversité des organismes producteurs, des milieux de production et des propriétés physicochimiques des antibiotiques, il est impossible de définir un protocole standard d'extraction et de purification après chaque étape, il convient de quantifier l'antibiotique et de terminer son activité pour apprécier le rendement de l'étape et de la dégradation du produit.

## 5. Extraction et purification

### Séparation liquide-solide :

Cette étape de séparation par **décantation**, **filtration** ou surtout **centrifugation** n'est pas obligatoire, mais elle est souvent pratiquée, une quantité élevée d'antibiotique est associée aux cellules d'autant plus que sa concentration est élevée, ainsi l'antibiotique pourra être extrait des fractions liquides et solides obtenues.

## Extraction primaire :

A partir de la culture, s'il n'y a pas eu de séparation préalable des phases solide-liquide, une extraction par un **solvant approprié** est effectuée après traitement par un acide ou une base afin d'obtenir une **forme ionique** de l'antibiotique.

## Extraction primaire :

Le solvant est choisi pour :

- Sa capacité à **solubiliser**.
- Sa **neutralité chimique** vis-à-vis du produit (faible dégradation).
- Un bon **degré de sélectivité** (moins d'extraction d'impureté).
- Un **coût modéré**.
- Des propriétés physiques facilitant son **élimination** ou sa **réutilisation**.
- Pour l'extraction liquide-liquide, le solvant ne doit **pas être miscible** à l'eau, cette étape est donc difficilement applicable à des molécules très hydrophiles. Dans ce cas il peut être préférable d'envisager directement les étapes de purification.

## Purification :

Elle fait appel à des techniques plus raffinées que pour l'extraction de façon à **éliminer spécifiquement les impuretés** en jouant sur leurs propriétés comparées à celles de l'antibiotique.

Cette étape représente une part importante du cout de production, pour cette raison, le degré de pureté recherché dépendra de l'application.

Pour des applications de type vétérinaire ou lorsque les propriétés de l'antibiotique s'y prennent on peut recourir à nouveau à **l'extraction liquide-liquide** en utilisant différents solvants et en jouant sur le pH initial des solutions, les couts sont relativement modérés.

## Purification :

Lorsque l'extraction liquide-liquide ne peut pas être employée, la purification peut se faire à l'aide de **procédés à membrane** de type ultra ou nanofiltration ou de gel filtration. Ces procédés permettent de sélectionner ou d'éliminer certaines molécules présentes dans le mélange à partir d'une dimension-seuil exprimé le plus souvent en diamètre de particules.

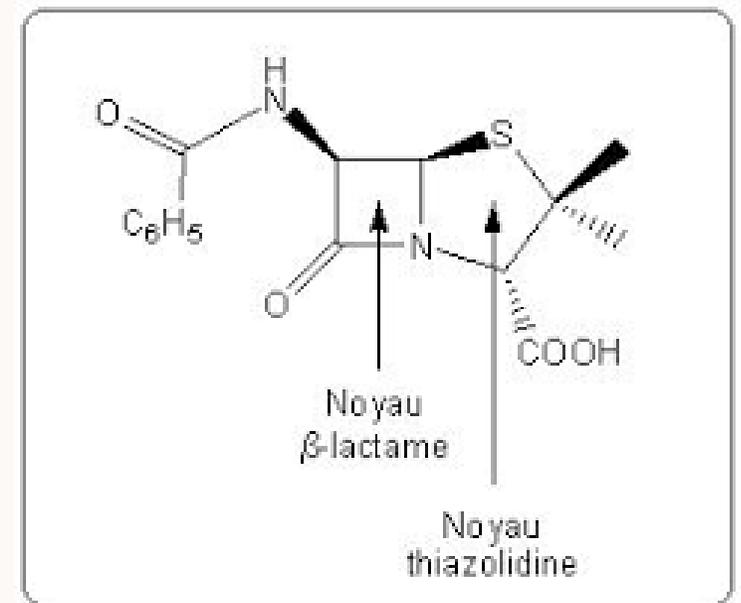
Si la purification ne peut pas être obtenue par les techniques précédentes, il faut recourir aux **séparations chromatographiques**. Ces méthodes conduisent à des degrés de pureté compatible avec les utilisations médicales, mais les étapes de chromatographie sont coûteuses.

# EXEMPLE D'ATB : PÉNICILLINE

46

Les pénicillines naturelles sont des molécules synthétisées par certains champignons microscopiques de la famille des *Penicillium*. Elles ont des propriétés antibiotiques bactériostatiques : elles empêchent la synthèse de la paroi bactérienne et stoppent donc la prolifération des bactéries (doit se lier au PLP de la paroi bactérienne pour pouvoir agir).

Les pénicillines se divisent en plusieurs catégories en fonction de leur spectre d'activité.



## EXEMPLE D'ATB : PÉNICILLINE

47

- Pénicilline (naturelle) IV / PO, Ampicilline / Amoxicilline (aminopenicillines) IV / PO : Streptocoques, Entérocoque, Pneumocoque, Méningocoque, Listéria, Pasteurella, Quelques Entérobactéries, Anaérobies (pas le *B. fragilis*).
- Pénicillines anti-Pseudomonas : Pipéracilline IV et Ticarcilline IV.
- Pénicillines résistantes aux B-lactamases tels que les Pénicillines anti-Staphylocoques : Cloxacilline / Oxacilline (Orbénin) IV / PO et Méthicilline.
- Les Serratia, Entérobacter et Citrobacter **peuvent développer une résistance sous traitement par des Pénicillines** (incluant les Pénicillines liées à un inhibiteur de B-lactamase) ou des Céphalosporines.

# EXEMPLE D'ATB : PÉNICILLINE

48

## Mécanisme de résistance :

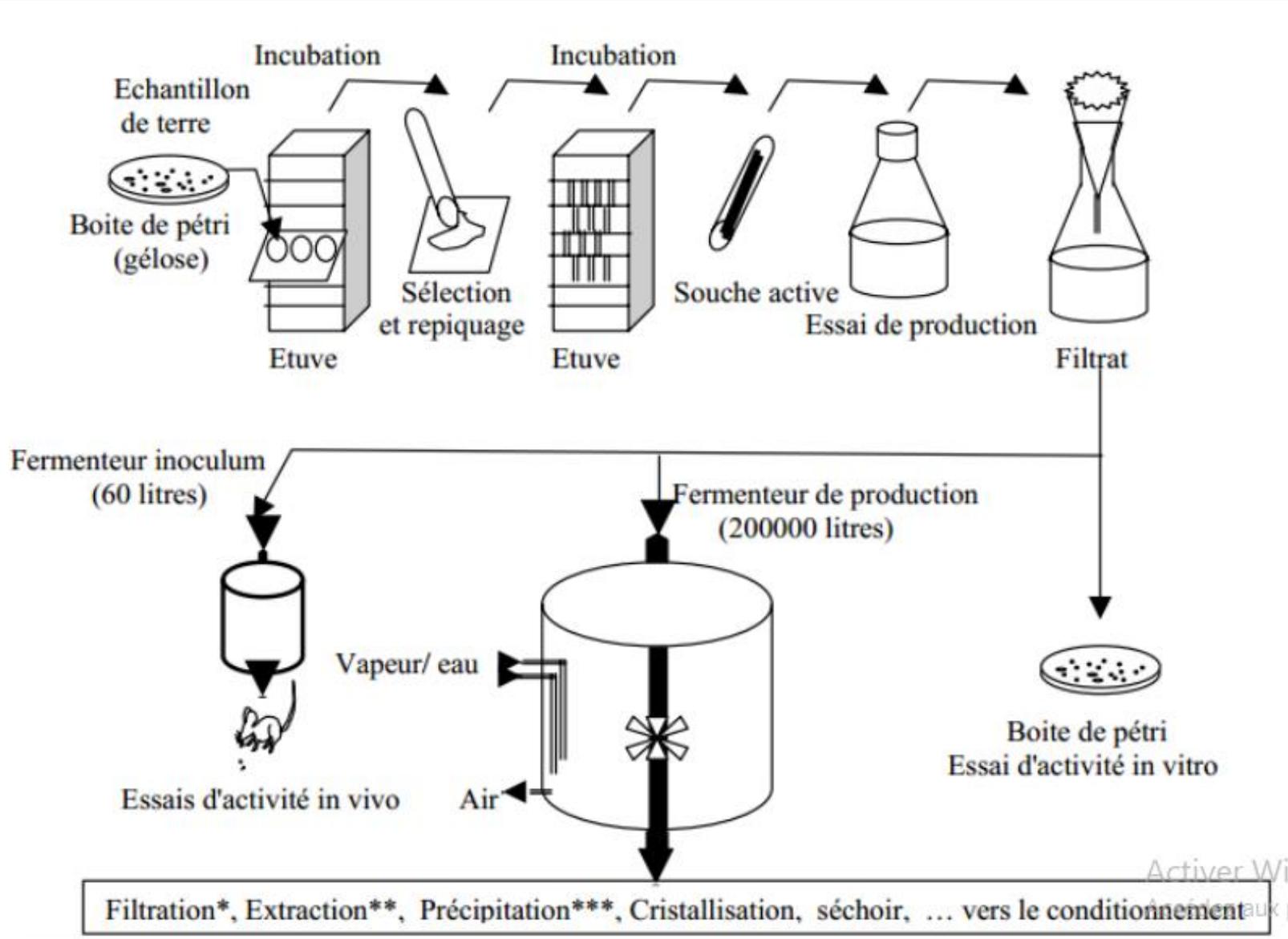
- Destruction de l'antibiotique par des enzymes « B-Lactamases » produites par la bactérie. Ex. SASO, BLSE, Haemophilus, *M. catharralis*, ...
- Difficulté de l'antibiotique à se lier au PBP de la bactérie. Ex. SARM, Pneumocoque, Entérocoque, Gonocoque,...
- **Efflux** = l'antibiotique est « pompé » hors de la bactérie dès qu'il y entre. Souvent associé aux autres mécanismes de résistance.

## EXEMPLE D'ATB : PÉNICILLINE

49

Les pénicillines naturelles sont produites par *Penicillium chrysogenum*. Les rendements actuels sont supérieurs à 40 g/l de pénicilline G. Cette molécule peut être utilisée comme telle ou clivée en acide -6- aminopénicillanique pour obtenir des pénicillines semi-synthétiques, de la 2<sup>ème</sup> génération. Le clivage est chimique ou enzymatique par les pénicillines acylases.

# EXEMPLE D'ATB : PÉNICILLINE



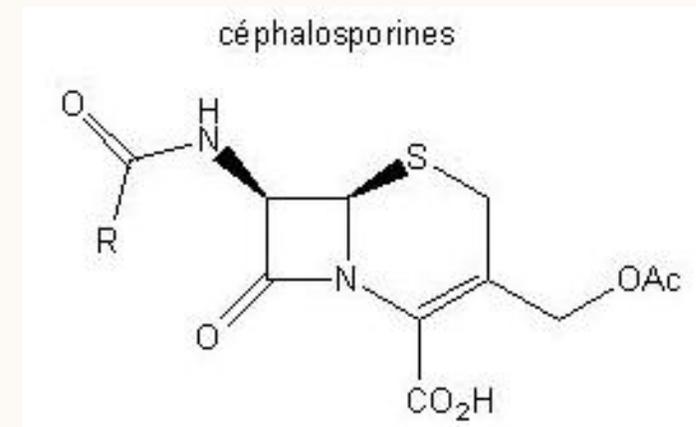
## EXEMPLE D'ATB : CÉPHALOSPORINES

51

Les céphalosporines sont des antibiotiques **bêta-lactamines bactéricides**. Elles **inhibent les enzymes** de la **paroi cellulaire** des bactéries sensibles, perturbant la synthèse de la paroi cellulaire. Il existe de **multiples générations** de céphalosporines.

Les céphalosporines sont produites par les champignons *Cephalosporium acremonium* (*Acremonium chrysogenum*), *Emericellopsis* et *Paecilomyces spp*.

Les céphalosporines sont **moins toxiques** et ont un **spectre d'action plus large** que l'ampicilline.



## EXEMPLE D'ATB : CÉPHALOSPORINES

52

- 1<sup>ère</sup> génération : Céfazolin (Ancef) IV, Céphalexin (Kéflex) PO, Céfadroxil (Duricef) PO : Streptocoques (B-hémolytique et viridans), Quelques Entérobactéries.
- 2<sup>ème</sup> génération : Céfuroxime (Ceftin) IV / PO, Cefprozil (Cefzil) PO : Idem à 1<sup>re</sup> génération et couvrent en PLUS : Haemophilus / M. catarrhalis, Pneumocoque, Méningocoque, Pasteurella, Plusieurs Entérobactéries.

## Mécanisme de résistance :

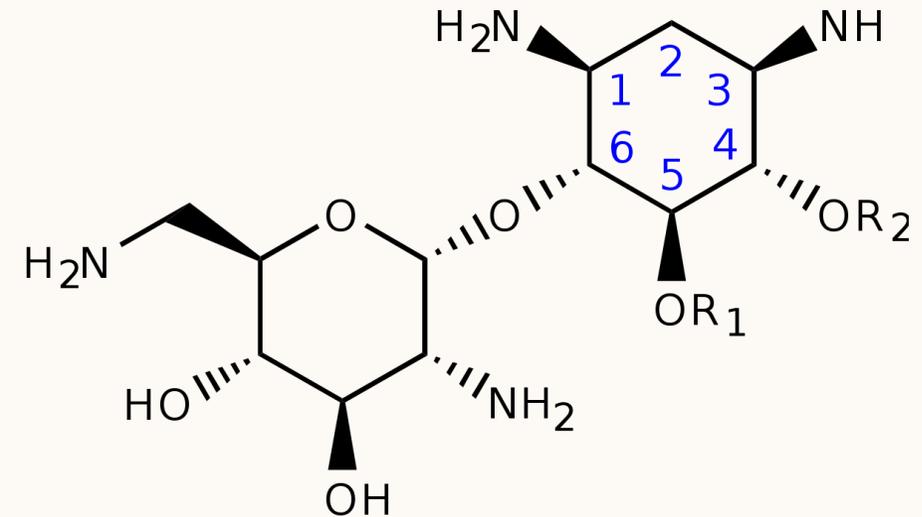
- Destruction de l'antibiotique par des enzymes « B-Lactamases » produites par la bactérie. Ex. Entérobactéries, Pseudomonas ...
- Difficulté de l'antibiotique à se lier au PBP de la bactérie. Ex. SARM, Pneumocoque, Haemophilus, Gonocoque,...
- **Efflux** = l'antibiotique est « pompé » hors de la bactérie dès qu'il y entre. ☐  
Souvent associé aux autres mécanismes de résistance. Ex. *E. coli*, Pseudomonas...

## EXEMPLE D'ATB : AMINOSIDES

54

Les aminosides sont des antibiotiques **bactéricides**, ils détruisent la bactérie en se **liant au ribosome** bactérien et en **inhibant la synthèse des protéines**.

Leur action bactéricide s'exerce surtout sur les **bactéries aérobies GRAM-** ainsi que sur certains **mycoplasmes et mycobactéries**. Leur efficacité diminue en milieu **anaérobie, acide et/ou purulent**.



## EXEMPLE D'ATB : AMINOSIDES

55

Les aminosides comprennent les **principes actifs** suivants :

- La **streptomycine** possède un spectre d'activité étendu aux mycobactéries ainsi qu'à certains mycoplasmes et staphylocoques, mais elle est inactive contre les genres *Pseudomonas* et *Proteus*.
- Les **néomycines** regroupent la néomycine, la kanamycine et la paromomycine. Elles sont **plus actives que la streptomycine** sur les staphylocoques et dans une moindre mesure sur les streptocoques. De nombreux *pseudomonas* sont sensibles à la néomycine, mais pas *Pseudomonas aeruginosa*.
- La **gentamicine** et l'**apramycine** sont les aminosides **les plus actifs**. Leur spectre s'étend à de nombreuses bactéries GRAM+, GRAM- (*E. coli* et les salmonelles notamment), aux mycoplasmes et à *Pseudomonas aeruginosa*.

## EXEMPLE D'ATB : AMINOSIDES

56

### Mécanisme de résistance

- **Diminution de la perméabilité de la paroi bactérienne** par lequel l'antibiotique entre dans la bactérie. Ex. *Pseudomonas*, Entérobactéries...
- **Efflux** = l'antibiotique est « pompé » hors de la bactérie dès qu'il y entre.
- **Mutation** au niveau du ribosome bactérien. Ex. *Mycobacterium tuberculosis*.

## EXEMPLE D'ATB : QUINOLONES

57

Les quinolones sont des antibiotiques à action **bactéricide**, ils détruisent la bactérie en **inhibant la synthèse de l'ADN bactérien** en détruisant l'activité de la ADNgyrase bactérien

Les quinolones sont obtenus par **synthèse chimique**. Le processus de cette dernière repose sur la synthèse à partir de la **chloroquine**, de **7-chloroquinoline** au fort pouvoir bactéricide. Dès 1962, la première quinolone mise au point a été l'acide nalidixique, indiqué pour le traitement de certaines infections de l'appareil urinaire. Depuis, d'autres dérivés ont été synthétisés. Ces antibiotiques ont un effet antibactérien sur *Escherichia coli*, *Proteus* et *Enterobacter* notamment. Ils permettent donc de traiter de nombreuses infections génitales, urinaires, gastro-intestinales et ostéo-articulaires.

## EXEMPLE D'ATB : QUINOLONES

58

### Mécanisme de résistance

- **Mutation** au niveau du récepteur de l'ADNgyrase bactérienne
- **Efflux** = l'antibiotique est « pompé » hors de la bactérie dès qu'il y entre.

Les métabolites secondaires synthétisés par les microorganismes ne se limitent pas aux antibiotiques. En effet, les premiers **produits d'origine fongique**, appliqués en médecine, sont les **alcaloïdes** de l'ergot de seigle puis la **cyclosporine A**, la **compactine** et des **immunostimulants**.

- **Alcaloïdes** (structure tétracyclique), produits par *Claviceps purpurea*, contre migraines, insuffisance veineuse, perturbations fonctionnelles neuropsychiques et dans certains cas de stérilité...
- **Cyclosporine A** (peptide cyclique), produite par *Tolyposcladium inflatum*, *Fusarium solané*, *Neocomospora vasinfecta*, immunosuppresseur dans les cas de transplantation d'organes (bloque les cellules T).

- **Compactine** (structure tricyclique), produits par *Penicillium citrinum*, *P. brevicompactum*, Anticholestérolémique.
- **Acide fusarique**, produit par *Fusarium sp.*, Antihypertenseur.
- **Amicoumacine A**, produite par *Bacillus pumilus*, antiinflammatoire.

- **Lactones** : des esters internes cycliques, synthétisés par certains **champignons**. *Ceratocystis moniliformis* produit **décalactone** qui correspond à l'arôme de banane, de pêche... *Trichoderma viride* produit **octalactone** et **nonalactone** qui correspondent à l'odeur de la noix de coco.
- **Terpènes** : les composés de base des huiles essentielles. *Penicillium decumbens* produit l'arôme de rose et de pomme. *Trametes odorata* produit plusieurs arômes : méthyl-phénylacétate, géraniol et p-méthoxyphénylacétate qui correspondent respectivement à l'odeur du miel, de rose et d'anis.