

LES ANTIBIOTIQUES
AMIS OU ENNEMIS ?

Que sont les antibiotiques ?

Microorganismes (champignons, bactéries)



Molécules antibiotiques



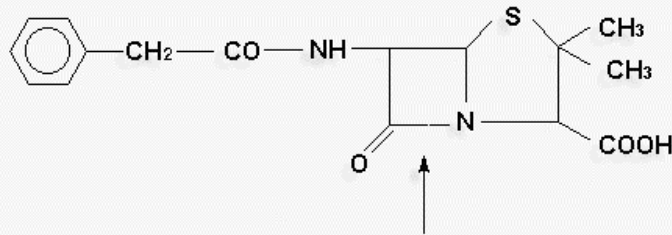
Virus



~~Bactéries~~

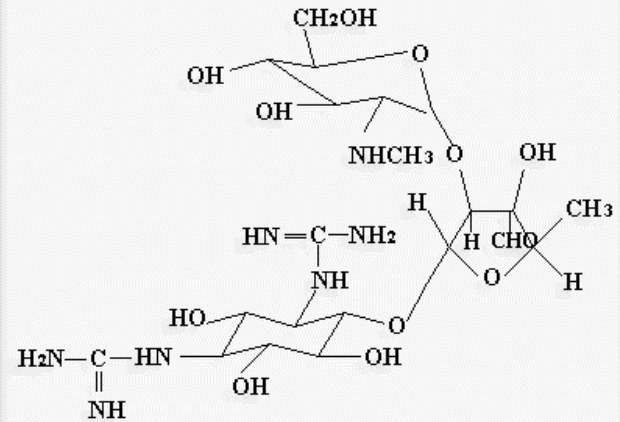
Classification en 7 groupes

Pénicilline G

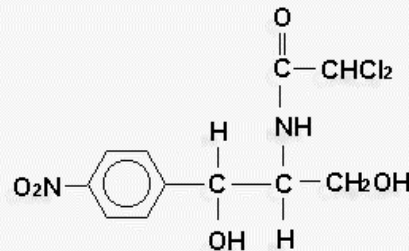


Noyau β-lactame

Streptomycine

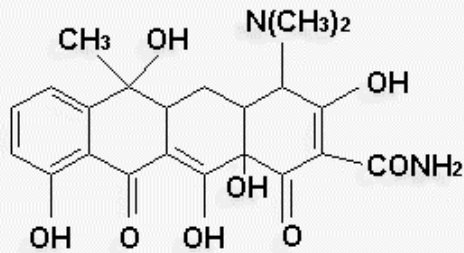


Chloramphénicol

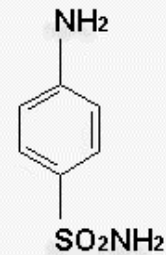


Classification en 7 groupes

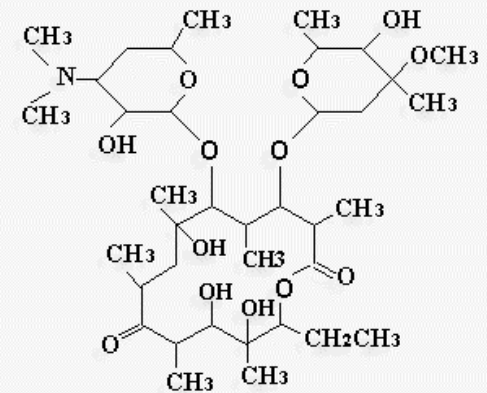
Tétracycline



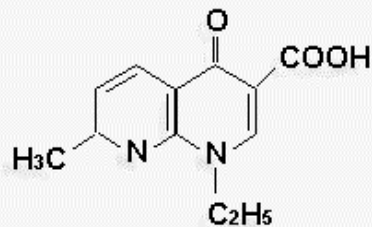
Sulfanilamide



Érythromycine



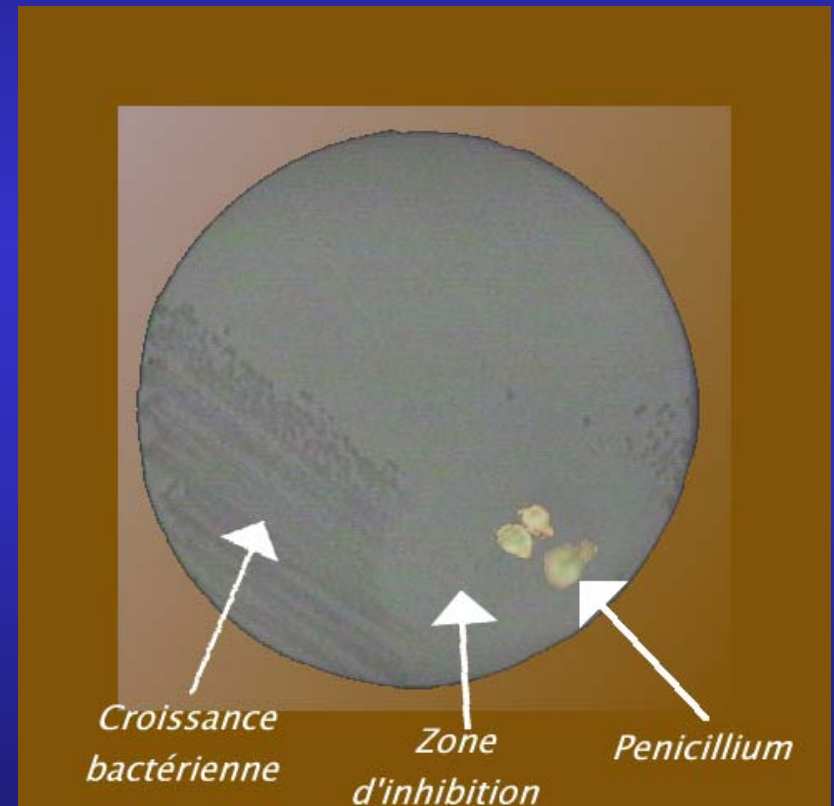
Acide nalidixique



Découverte de la pénicilline en 1929



Alexander Fleming



Il y a quelques dizaines d 'années...

Alexander Fleming - pénicillines (1929)

Domagk - synthèse des sulfonamides (1935)

Besoins durant la seconde guerre mondiale

Et depuis...

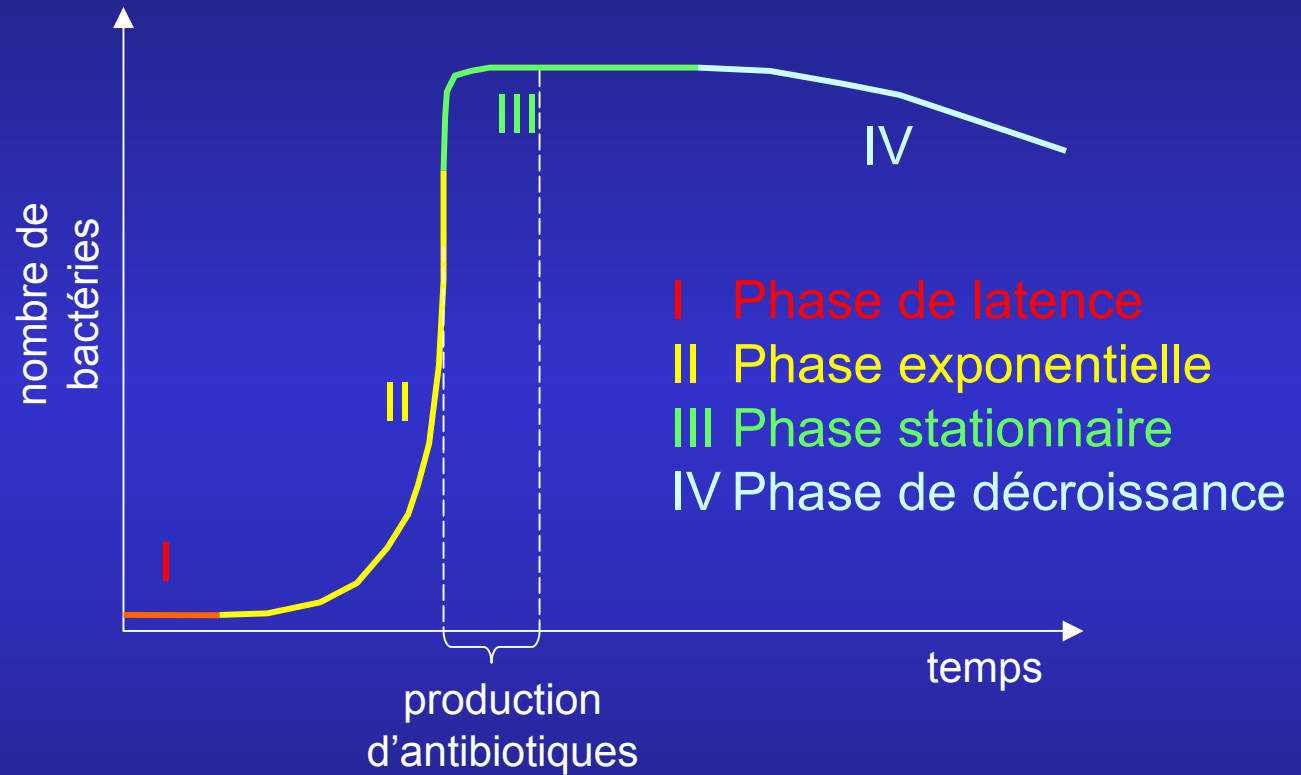
Criblage de microorganismes
(10 000 substances)

Synthèse d 'analogues



*Actinomycetales
(>50% des antibiotiques)*

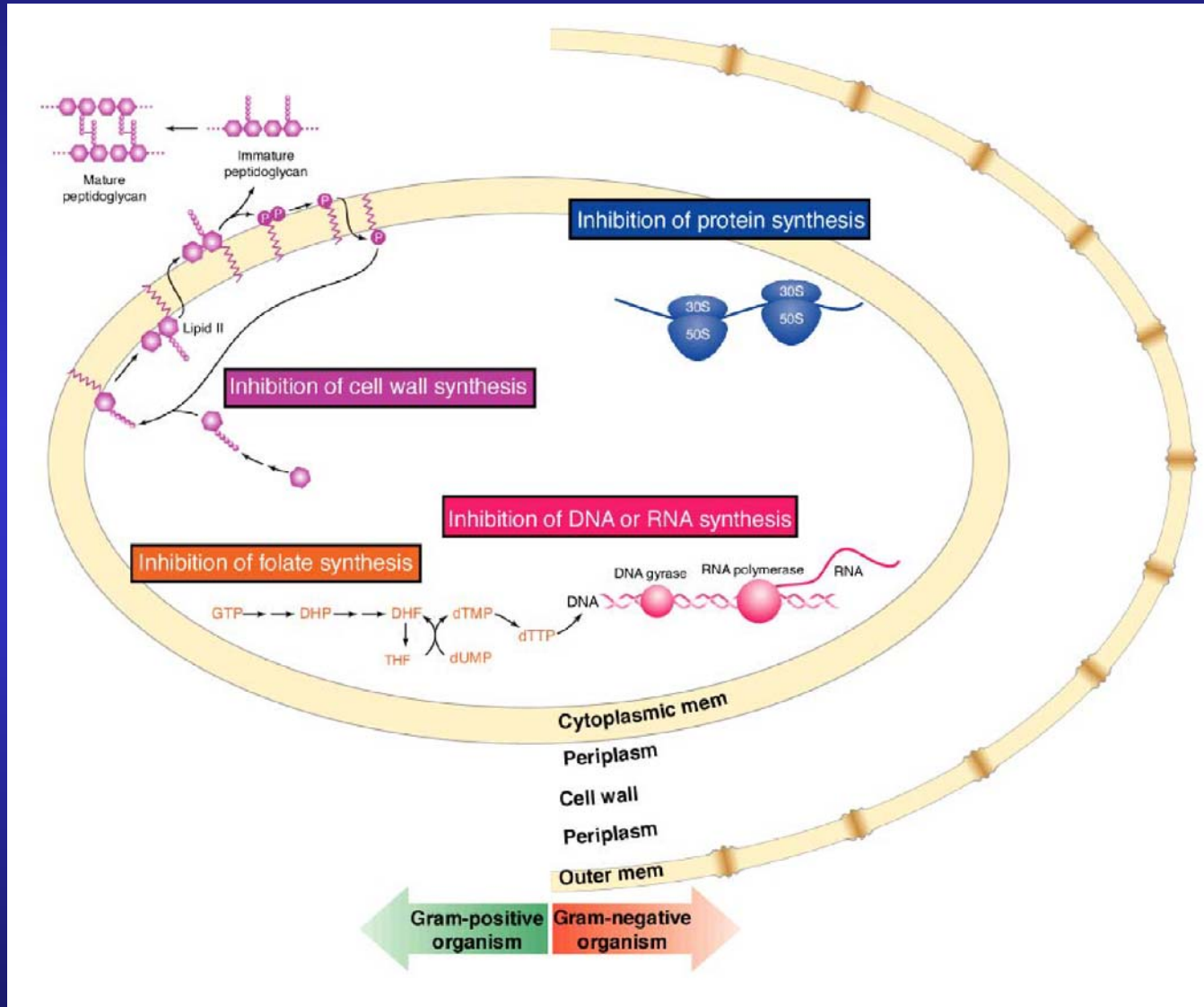
La production des antibiotiques



Croissance exponentielle: réplication toutes les 20 minutes
en 8 heures, 1 bactéries -> ~17 millions

Production d'antibiotiques: entre 0.1 et 10 g/litre

Modes d'action spécifiques



Modes d'action spécifiques

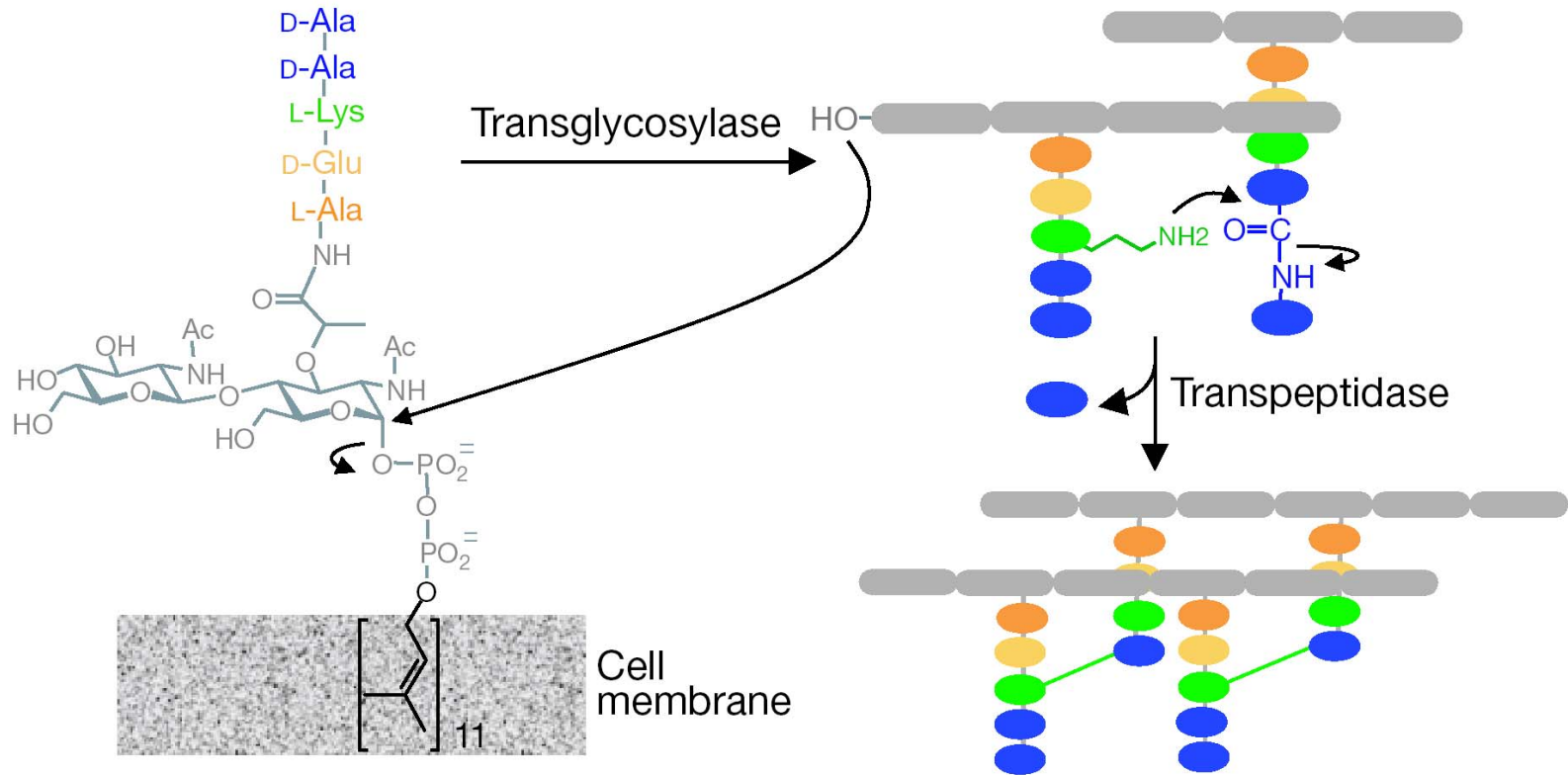
Les quatre cibles principales des antibiotiques

Cible	Antibiotiques
Synthèse de la paroi bactérienne	β -lactames, vancomycine
Synthèse des protéines	érythromycine, tetracyclines, streptomycines
Synthèse du folate	sulfamide, trimethoprim
Synthèse des acides nucléiques	quinolones, rifamycines

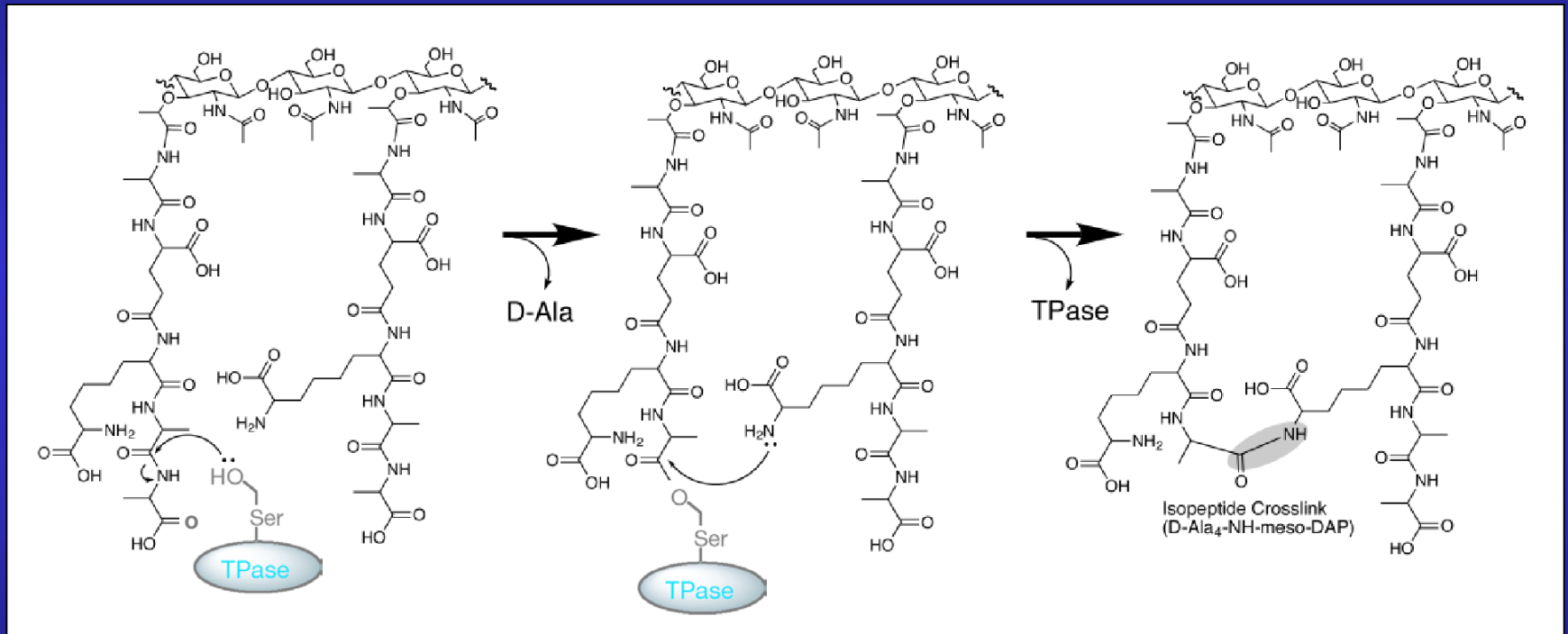
Toxicité quasi-nulle pour les organismes supérieurs



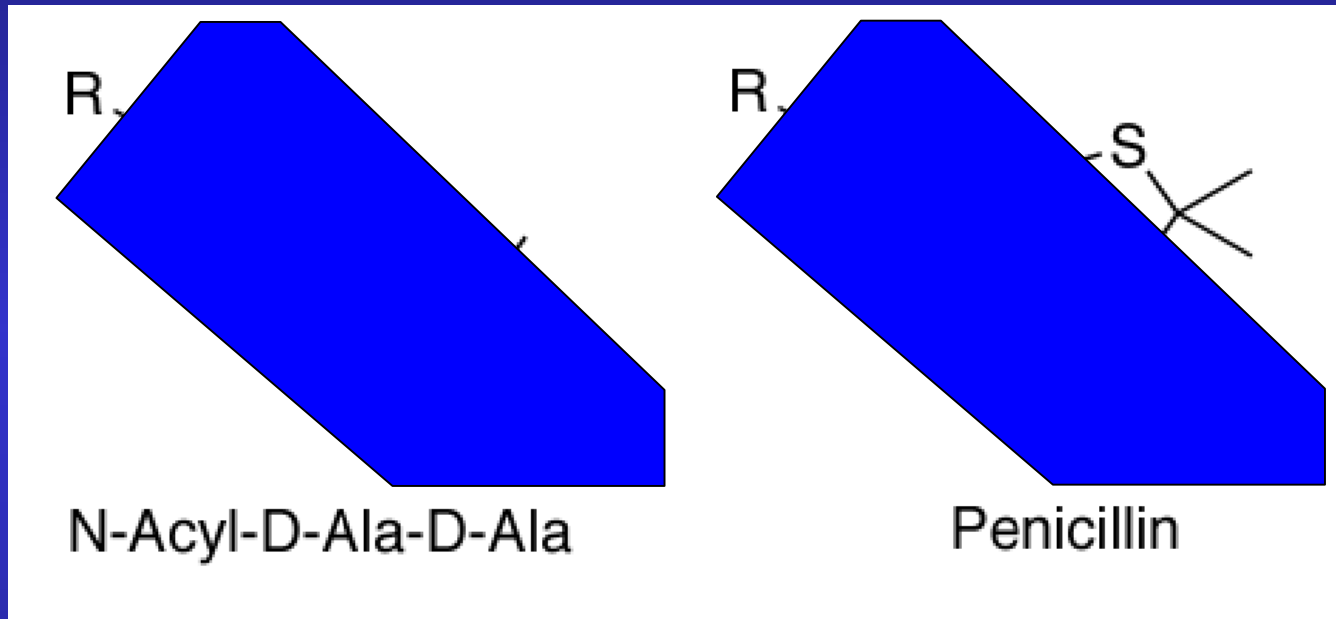
Biosynthèse de la paroi bactérienne



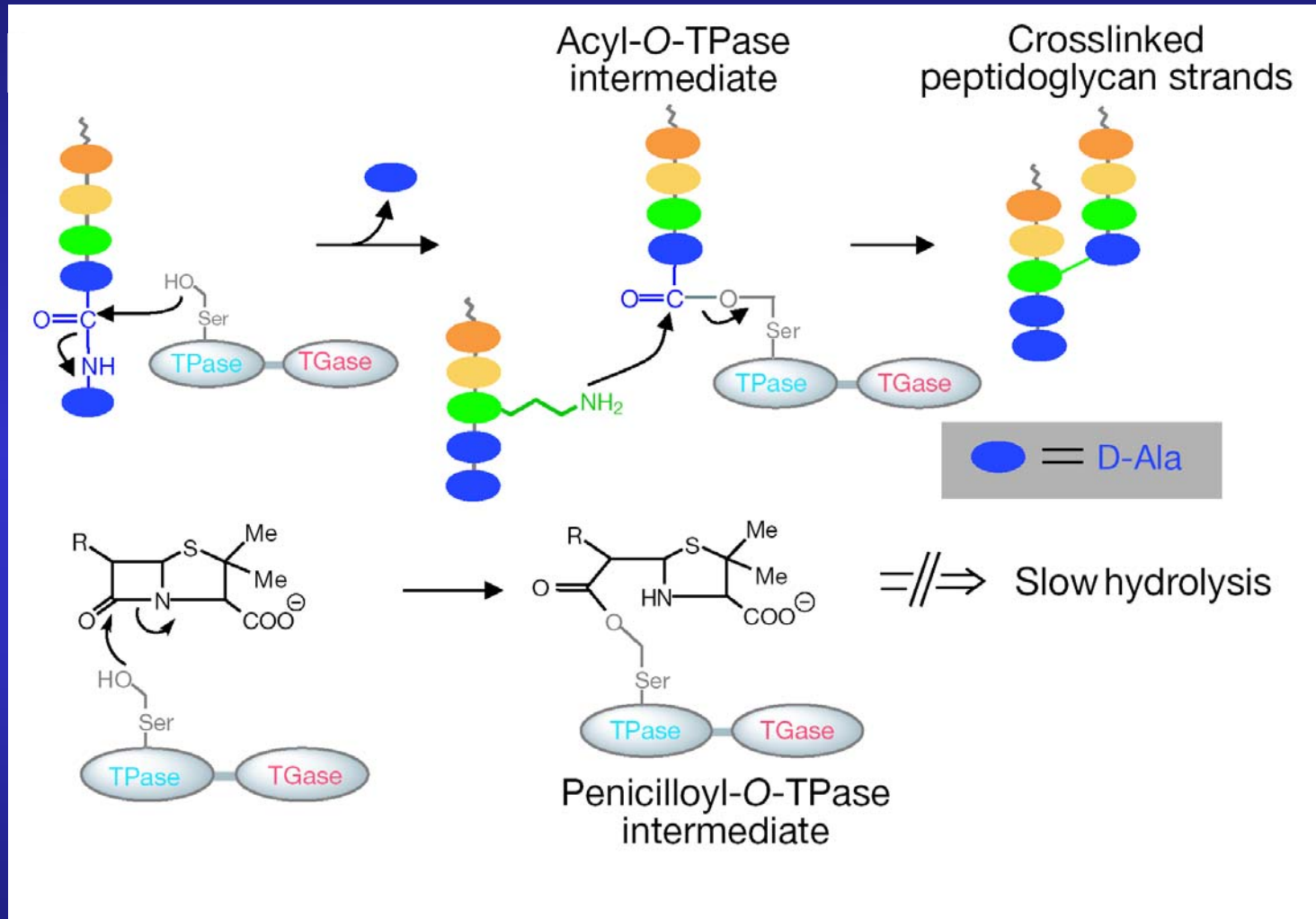
Mécanisme des transpeptidases



Pénicillines



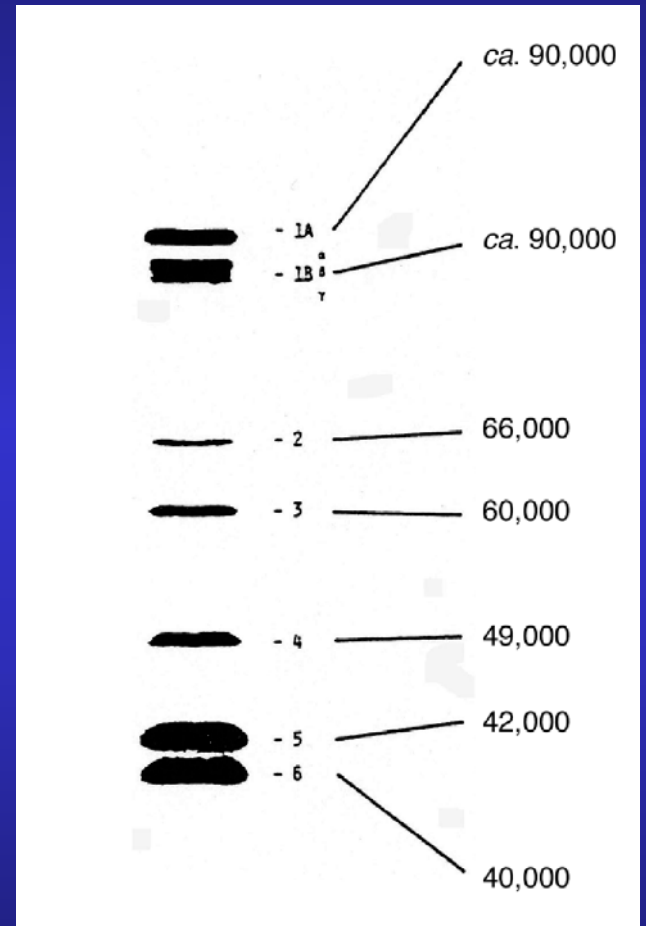
Inhibition des transpeptidases par les pénicillines



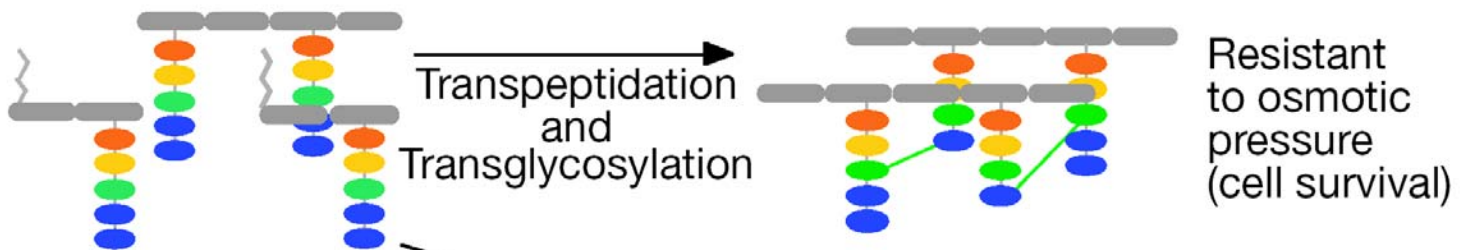
transpeptidases = PBP (« penicillin binding proteins »)

Analyse des PBP's

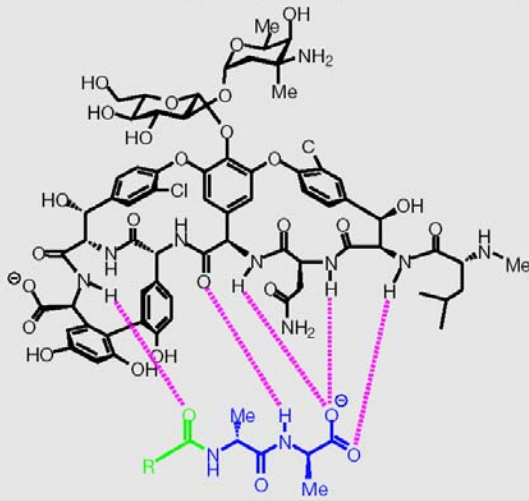
1. Incubation des bactéries avec pénicilline radioactive
2. Electrophorèse (gel d'acrylamide)
3. Révélation autoradiographique



Action de la vancomycine

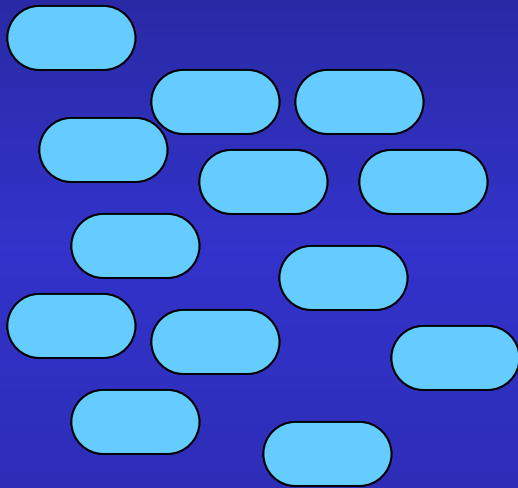


Vancomycin binds to D-Ala-D-Ala-termini (5 hydrogen bonds)

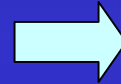
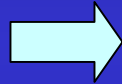


Les phénomènes de résistance

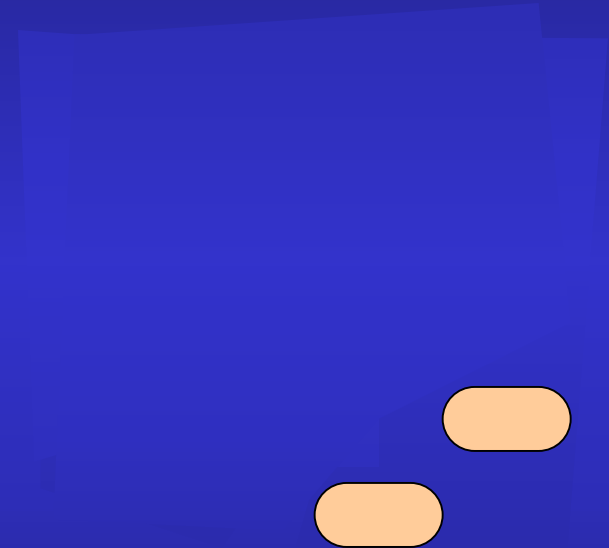
Microorganismes



Molécule
antibiotique



Bactéries
cibles



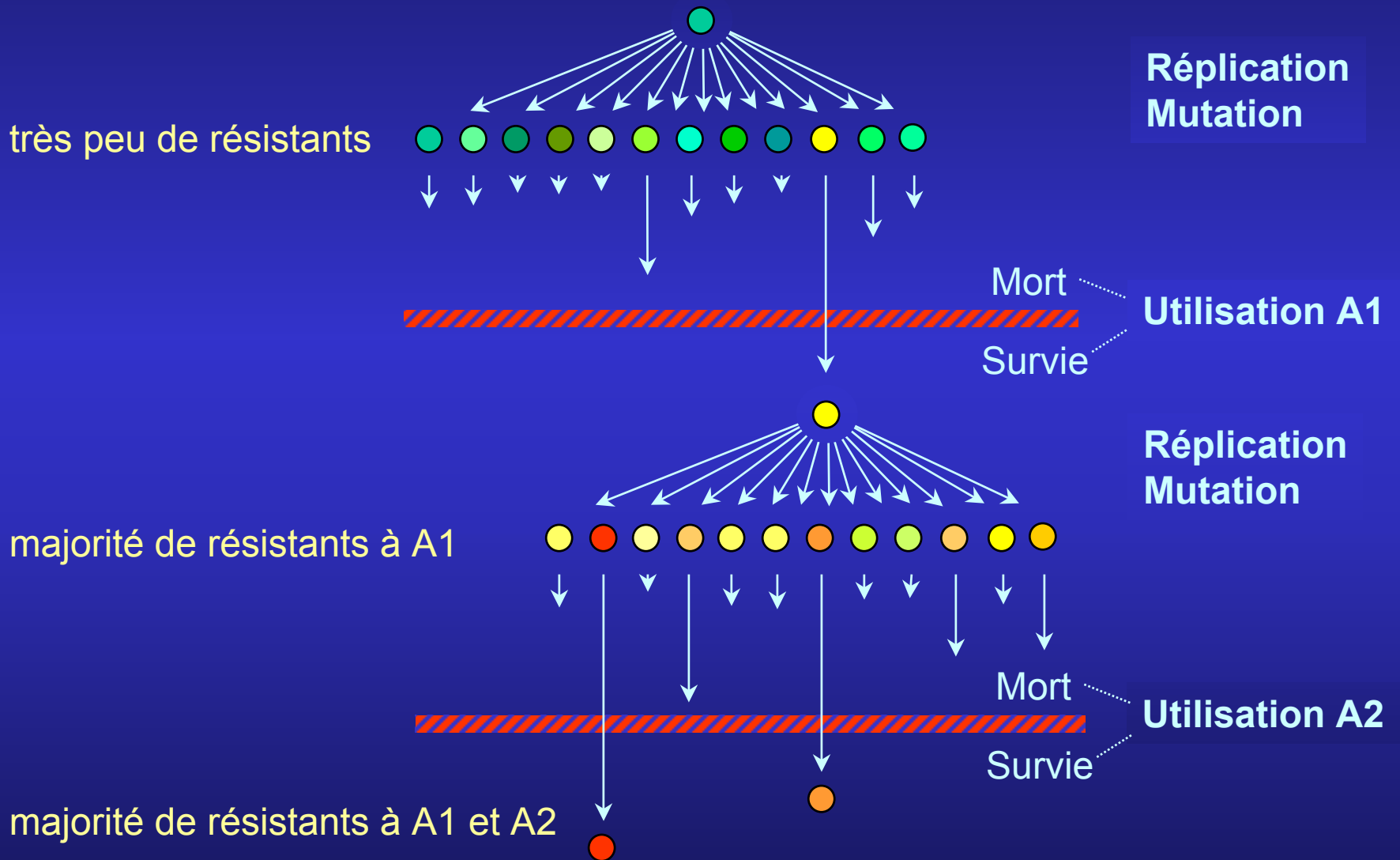
Principe Darwinien
de l'évolution



Millions
d'années

Mutations
Echange d'ADN

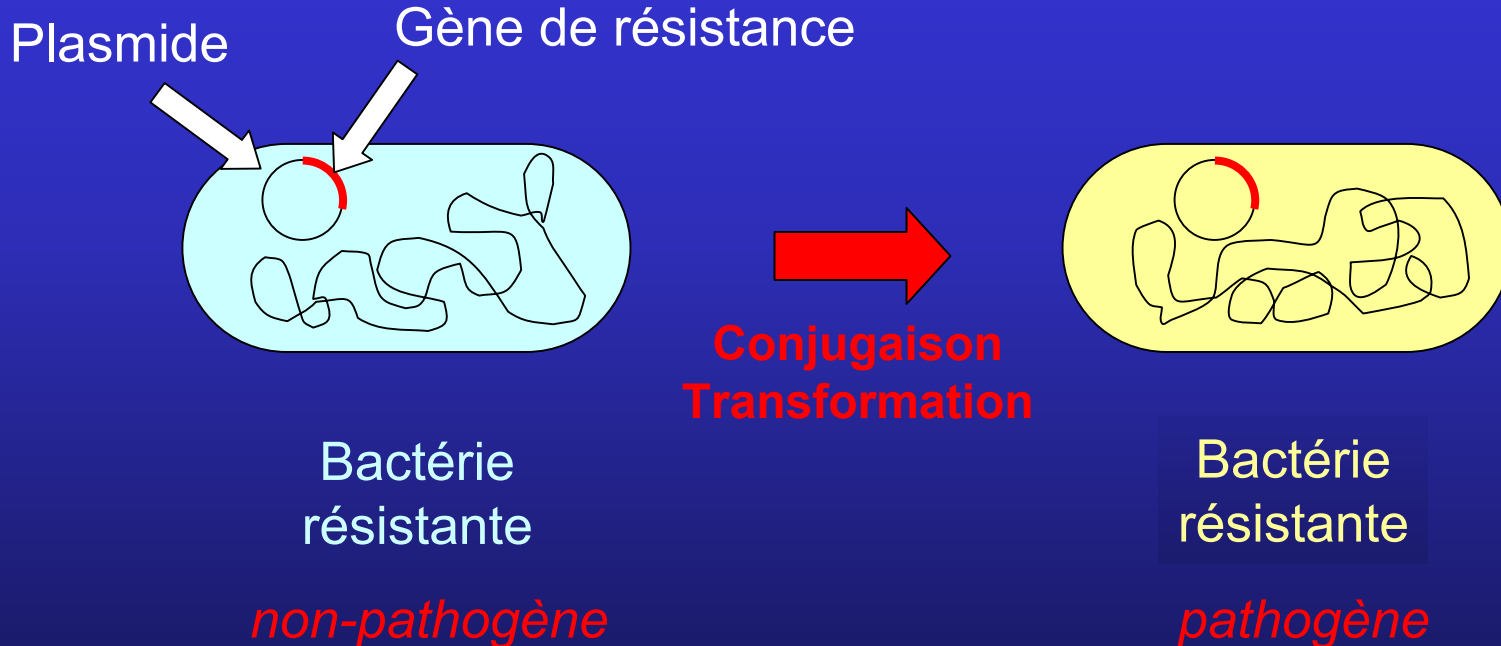
L'utilisation des antibiotiques favorise l'apparition de résistances



Mécanismes d'acquisition de résistances

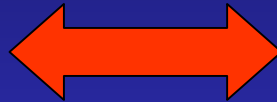
Mutations: ~10% des résistances acquises

Transfers de matériel génétique : mécanisme principal



De nos jours...

Hommes



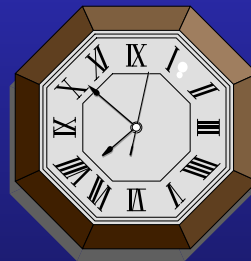
Bactéries



**Nouvelles
antibiotiques**



**Nouvelles
résistances**



Apparition de pathogènes multirésistants

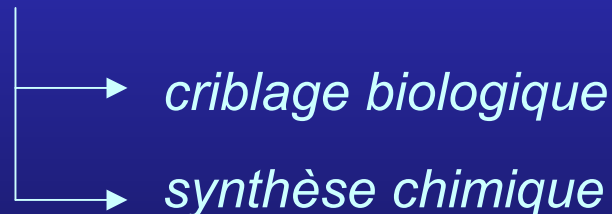
Risque de ré-émergence d'épidémies

Comment faire face?

Contrôle de l'utilisation des antibiotiques



Développement de nouveaux antibiotiques



Pour une bonne utilisation des antibiotiques

en médecine :

- > utiliser le moins possible les antibiotiques de dernière génération (hôpitaux)
- > limiter la consommation
- > « terminer sa boîte »

Pour une bonne utilisation des antibiotiques

dans l'élevage :

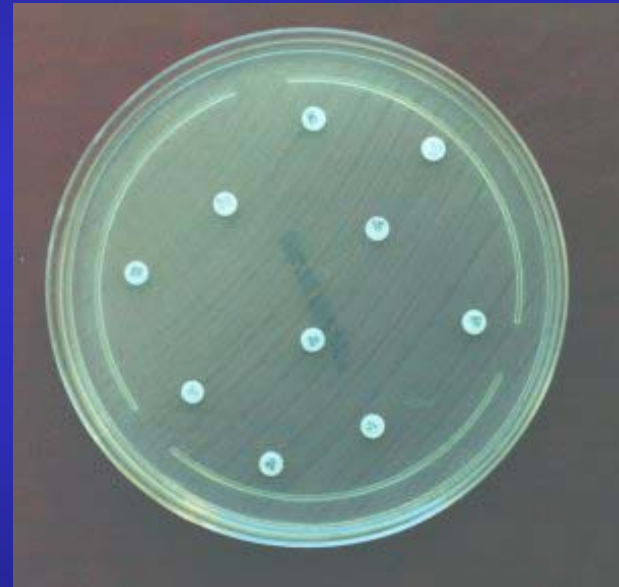
- > limiter, voire supprimer, l'utilisation
- > utiliser des antibiotiques différentes de celles utilisées en médecine
- > contrôler la présence d'antibiotiques dans les denrées alimentaires

Analyse de la résistance

Les antibiogrammes



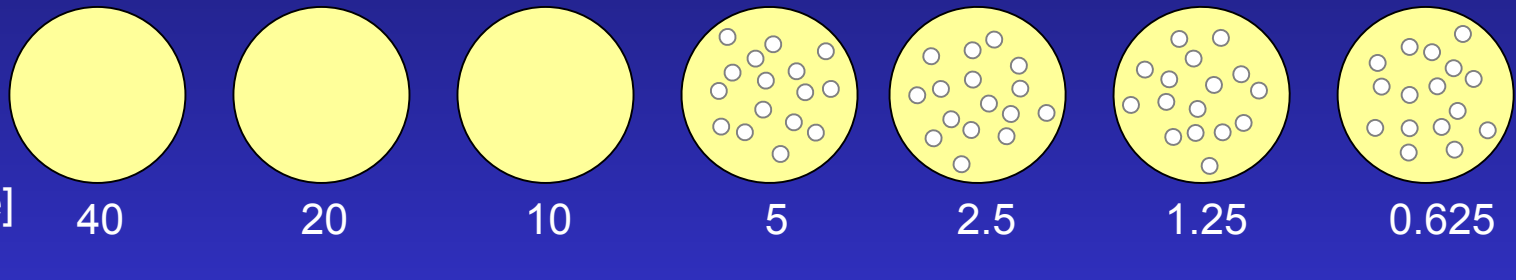
Souche sensible



Souche multi-résistante

Analyse de la résistance

Mesure du MIC (Minimum inhibitory concentration)



Dilution de l'antibiotique	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	Control
[antibiotique] (µg/ml)	40	20	10	5	2.5	1.25	0.625	0.3125	0
Croissance bactérienne	--	--	--	+	+	+	+	+	+

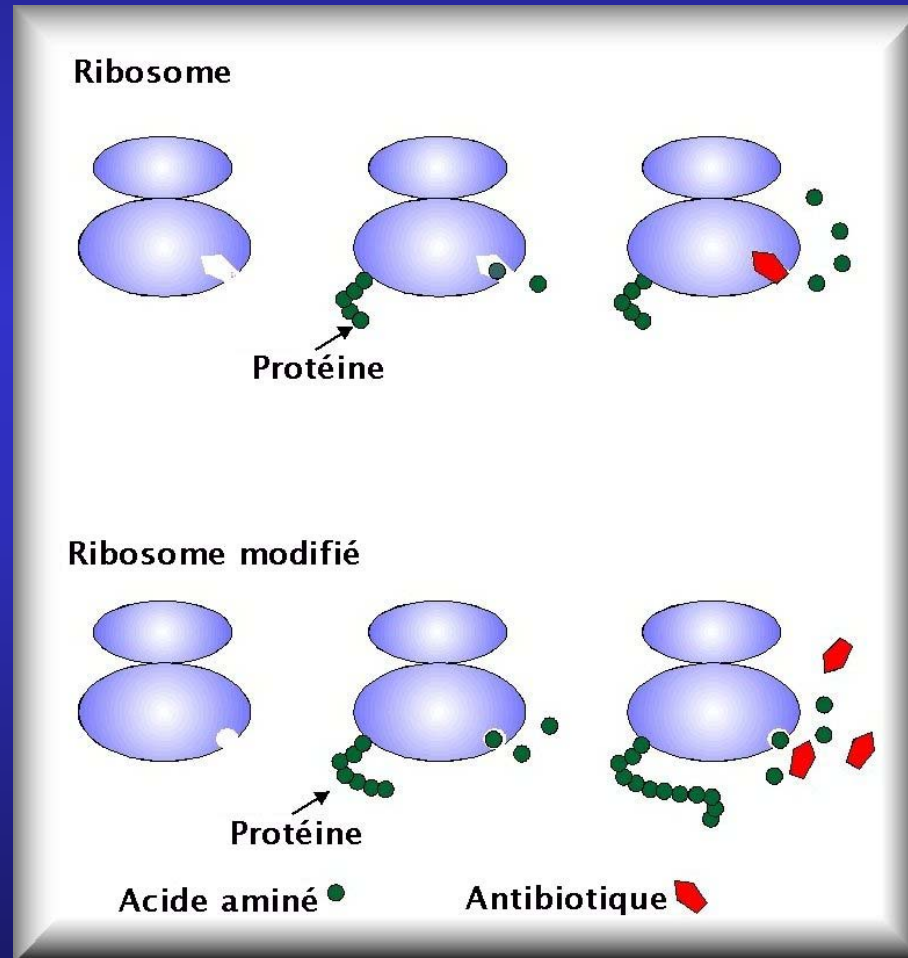
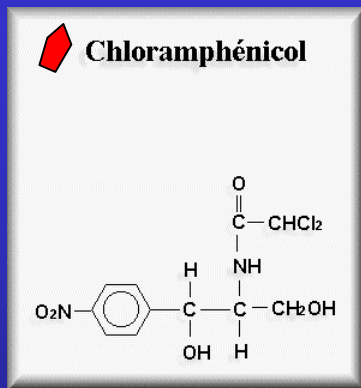


MIC = 10 µg/ml



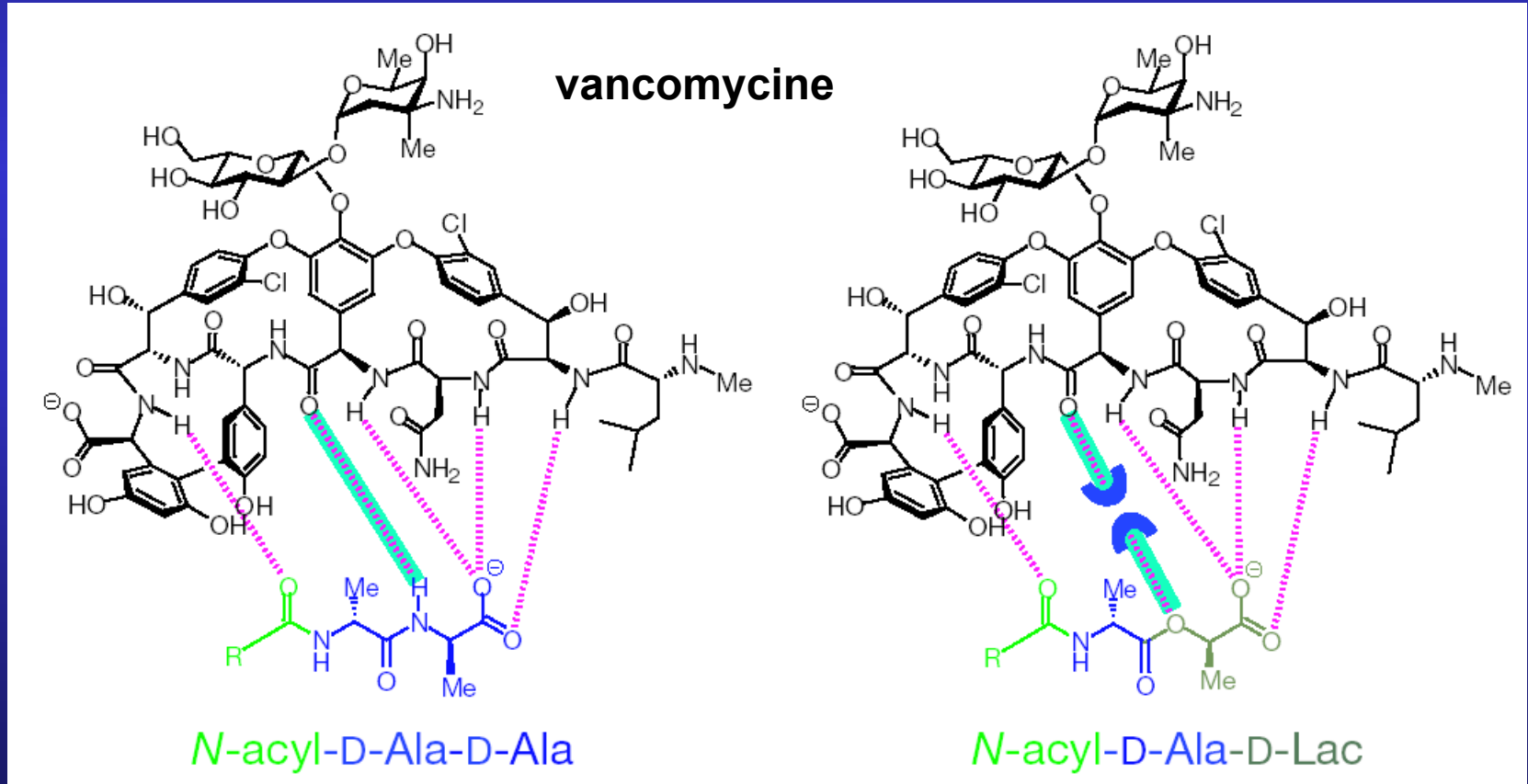
Mécanismes de résistance

I. Modification de la cible



Mécanismes de résistance

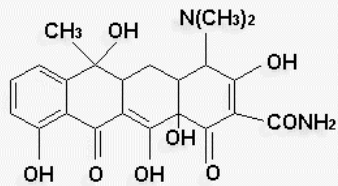
I. Modification de la cible



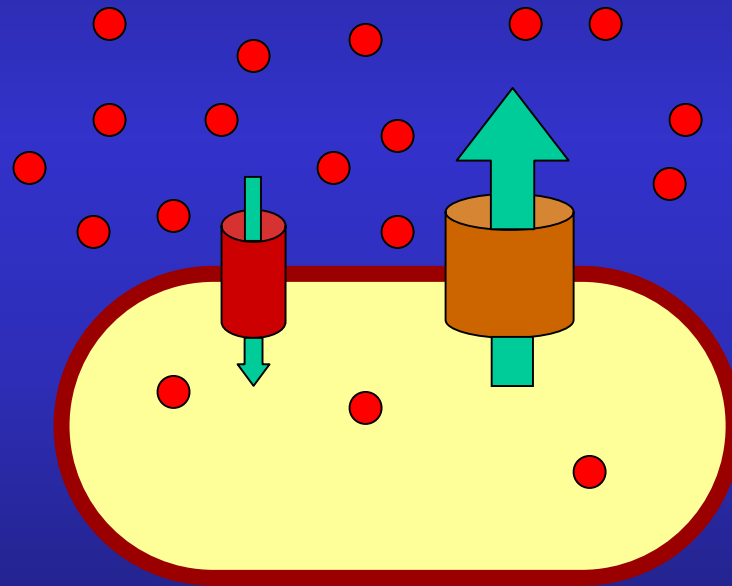
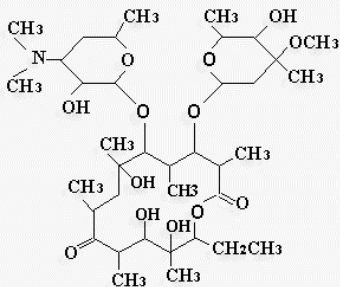
Mécanismes de résistance

II. Modification de la perméabilité cellulaire

Tétracycline

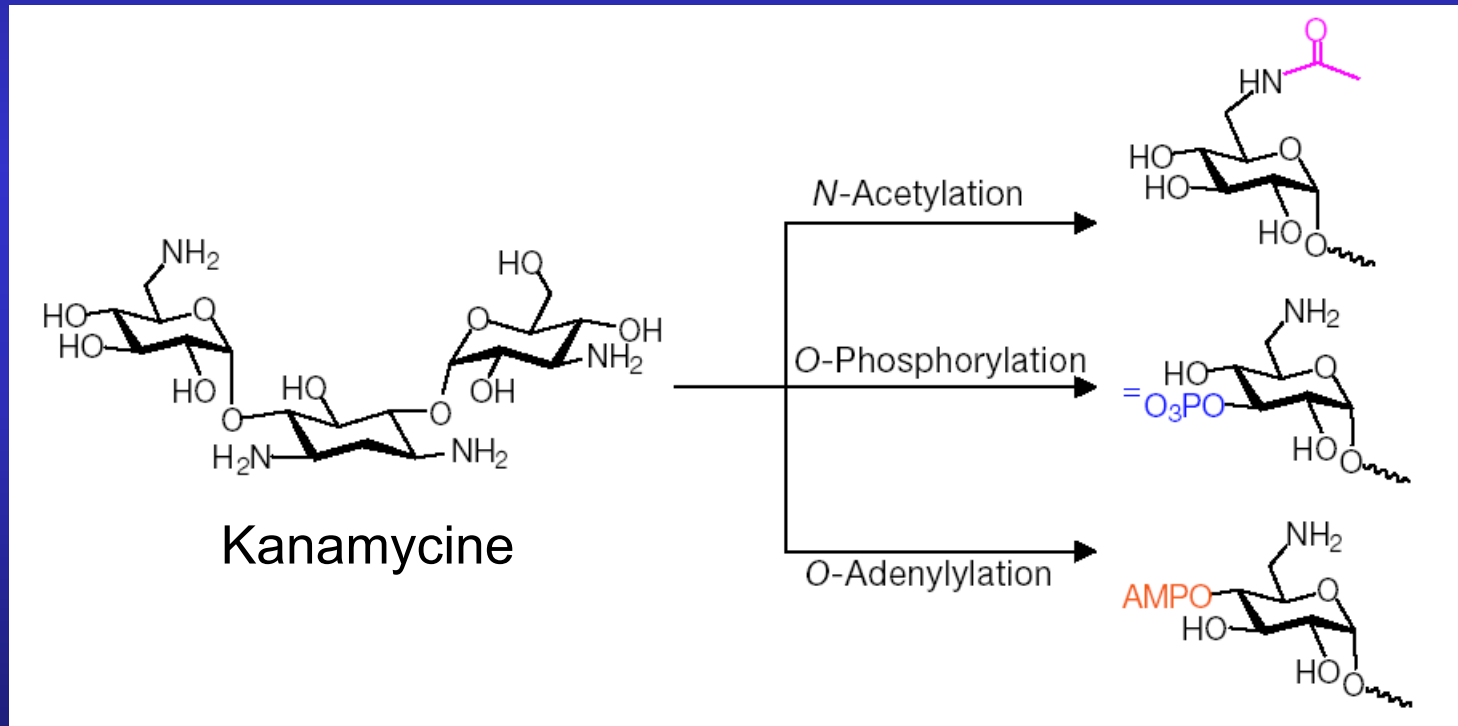


Érythromycine



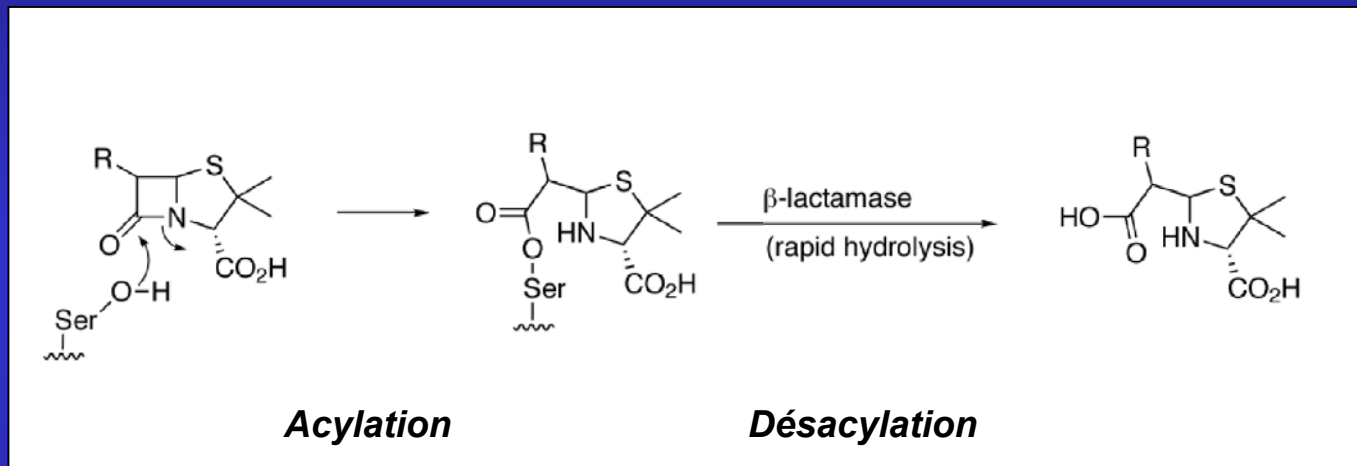
Mécanismes de résistance

III. Modification de l'antibiotique



Mécanismes de résistance

IV. Destruction de l'antibiotique

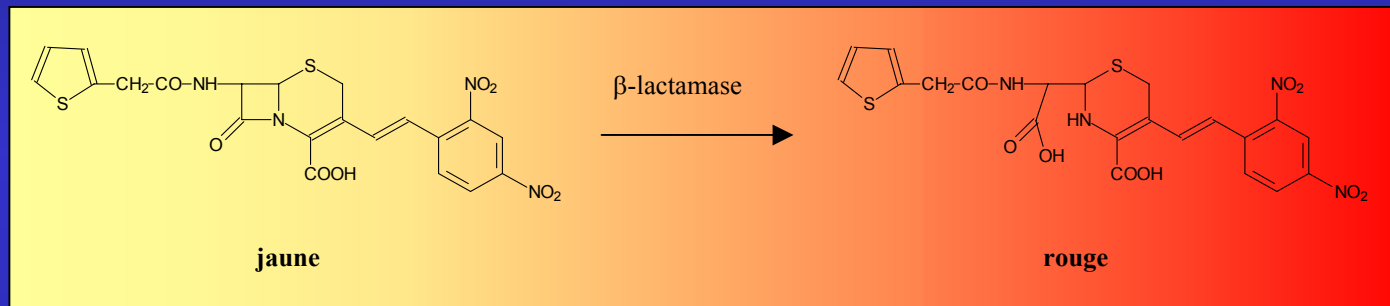


Vitesse
de catalyse

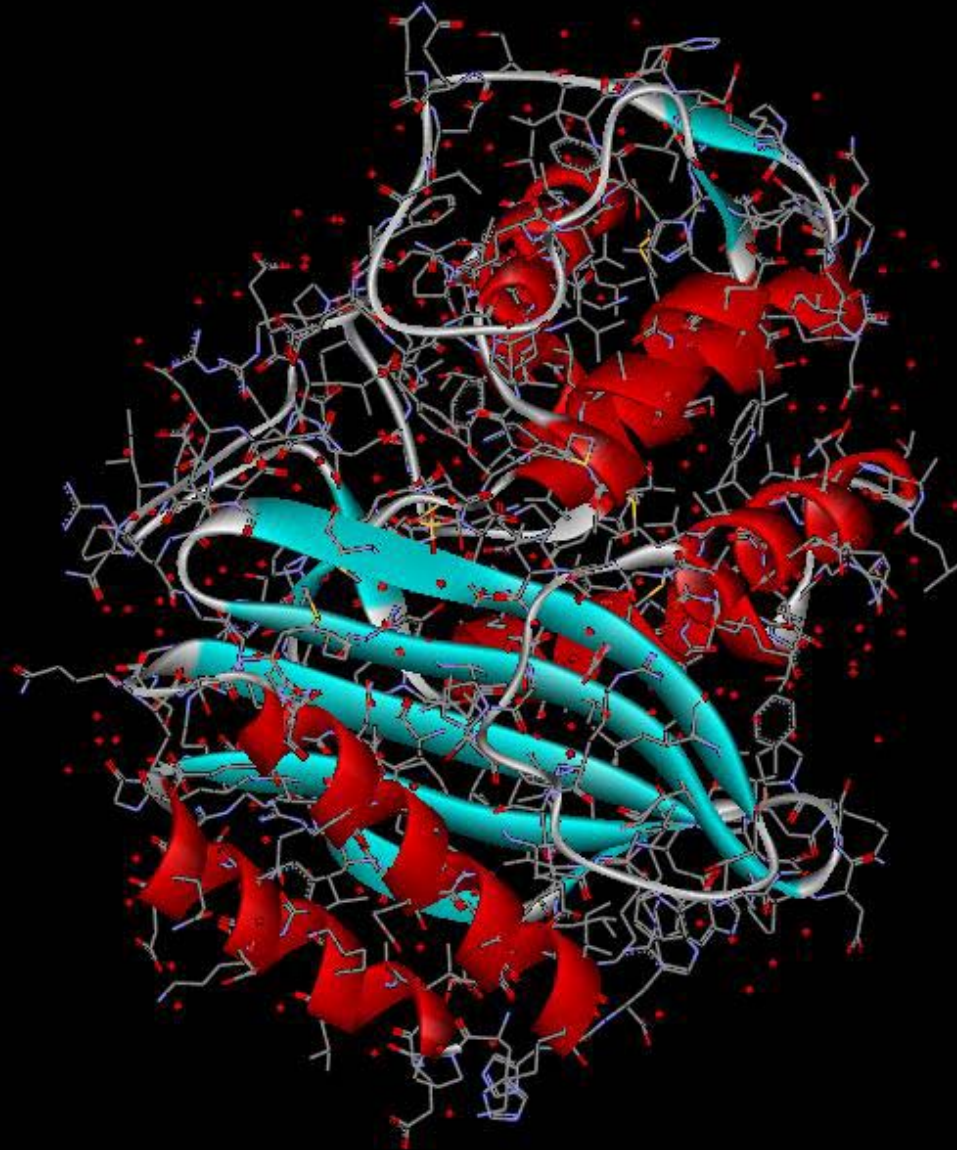
$$k_{\text{cat}} \sim 1000 \text{ sec}^{-1}$$

Mise en évidence de l'activité

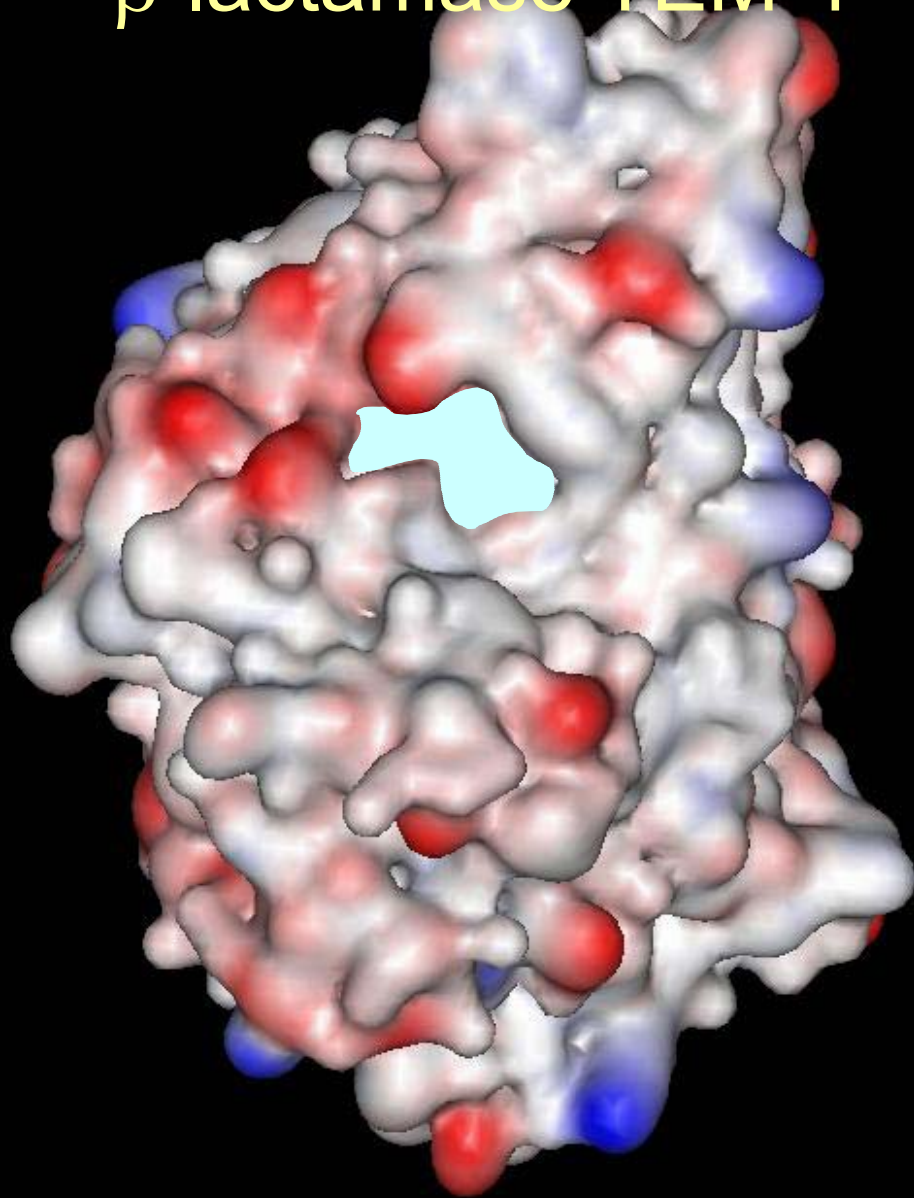
Test à la nitrocéfine



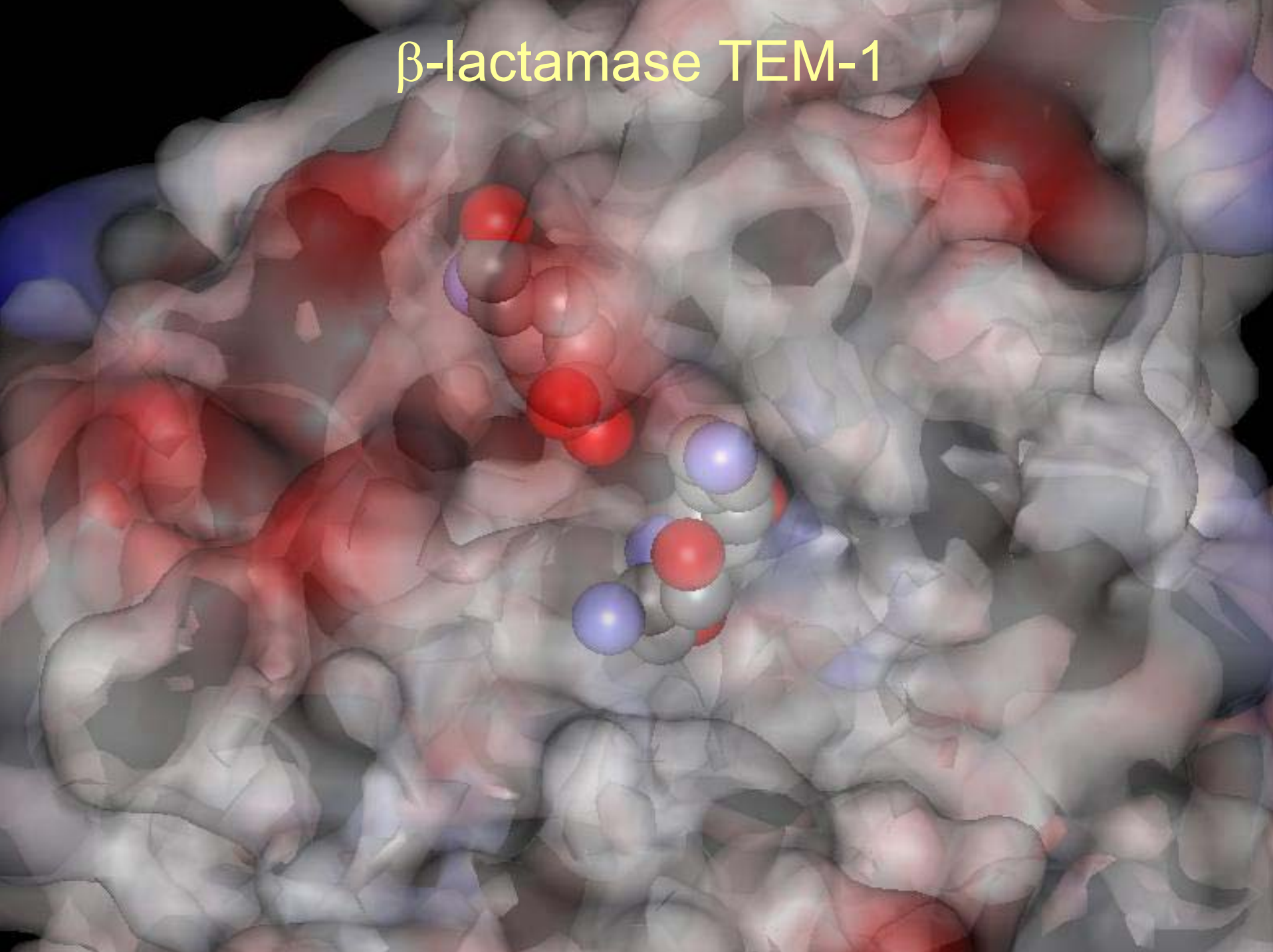
β -lactamase TEM-1



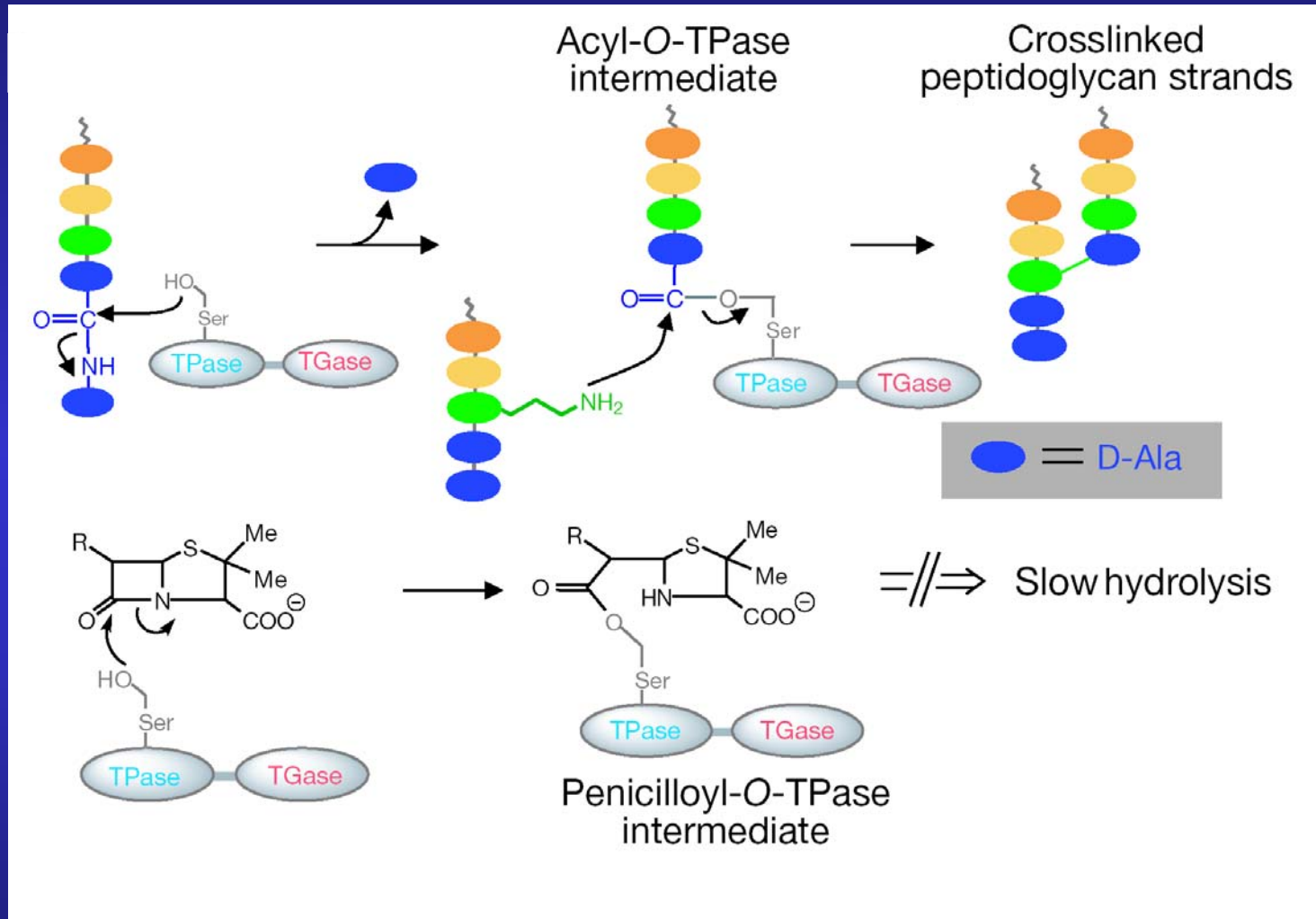
β -lactamase TEM-1



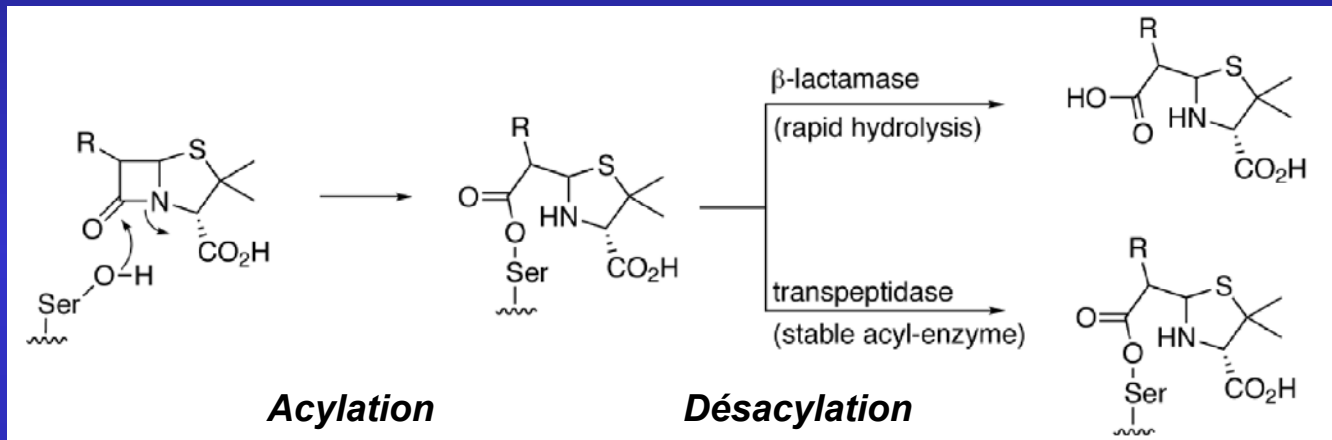
β -lactamase TEM-1



Inhibition des transpeptidases par les pénicillines



Transpeptidases vs β -lactamases



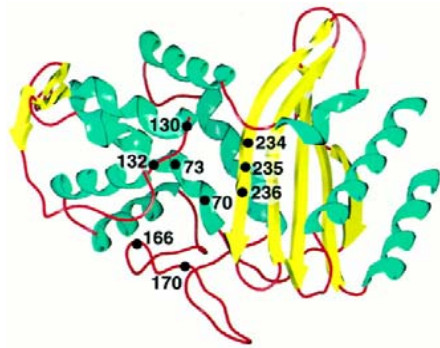
Vitesse de
désacylation

$$k = 2600 \text{ sec}^{-1}$$

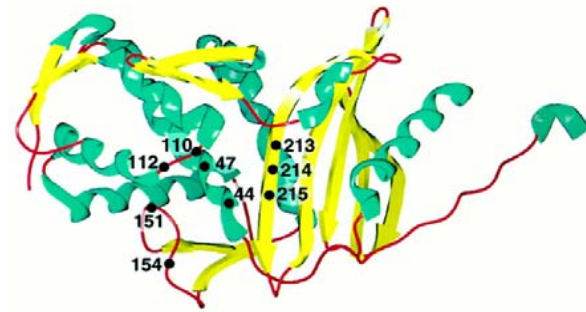
$$k = 2.3 \cdot 10^{-6} \text{ sec}^{-1} \\ = 0.2 \text{ jour}^{-1}$$

Désacylation 10^9 x plus vite pour β -lactamase

Transpeptidases vs β -lactamases

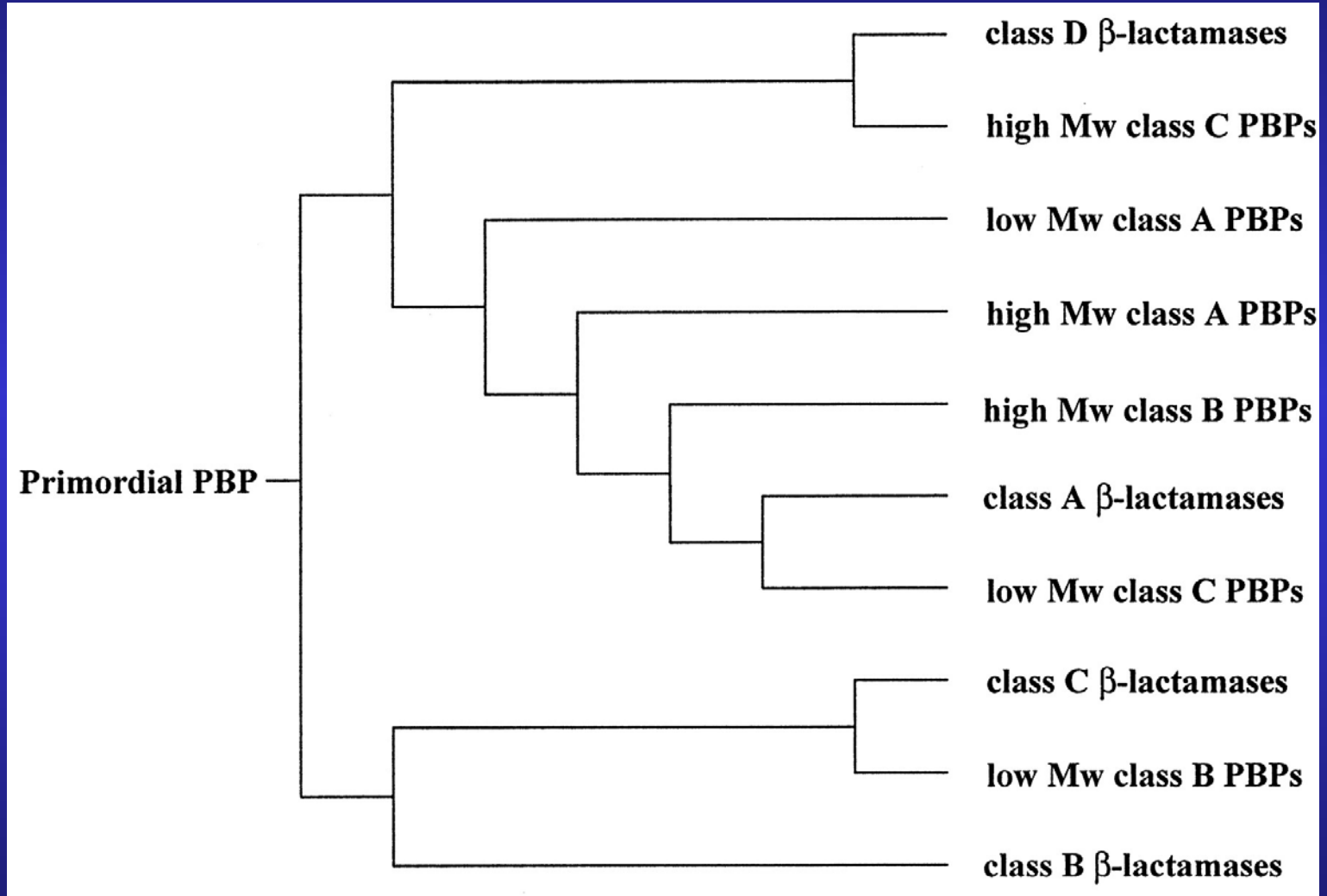


β -lactamase



DD-peptidase

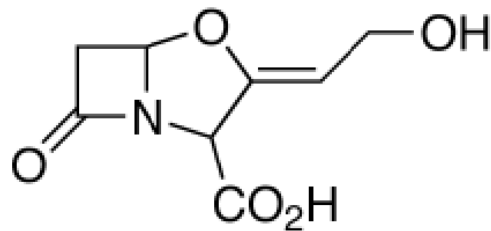
Evolution phylogénétique



Comment combattre les souches résistantes?

Nouvelles antibiotiques

Empêcher la résistance

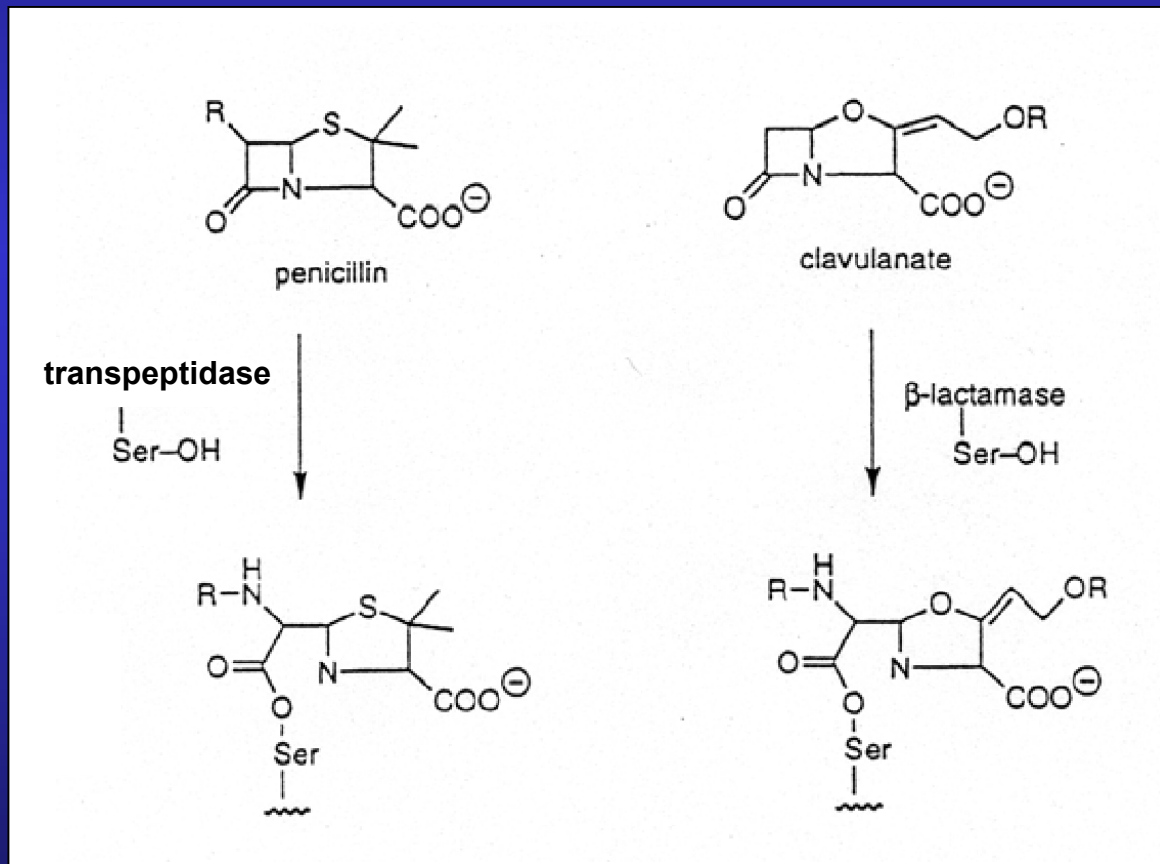


Clavulanate

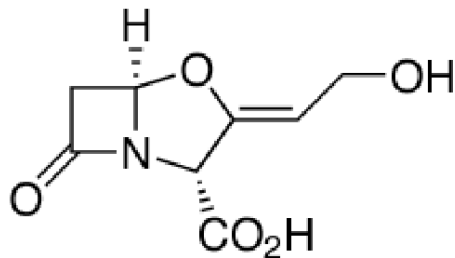
Inhibiteur suicide des β -lactamases

Comment combattre les souches résistantes?

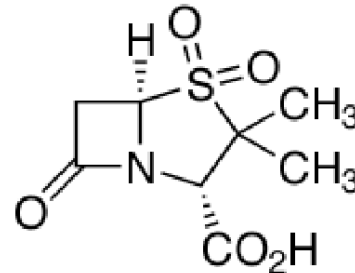
Empêcher la résistance



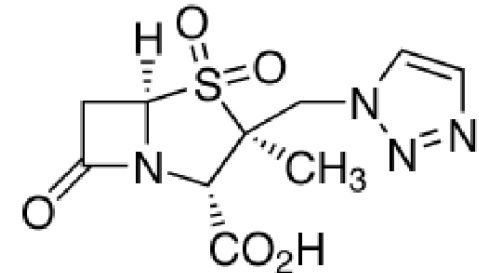
Comment combattre les souches résistantes?



Clavulanate



Sulbactam

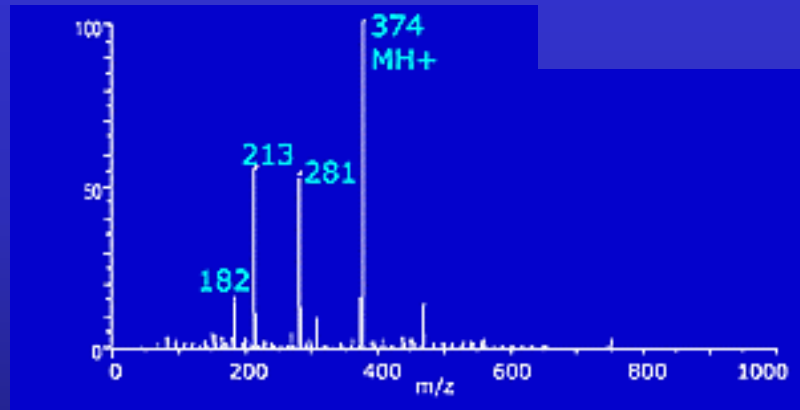


Tazobactam

Clavulanate/Amoxicillin → Augmentin
Clavulanate/Ticarcillin → Timentin
Sulbactam/Ampicillin → Unasyn
Tazobactam/Piperacillin → Zocin

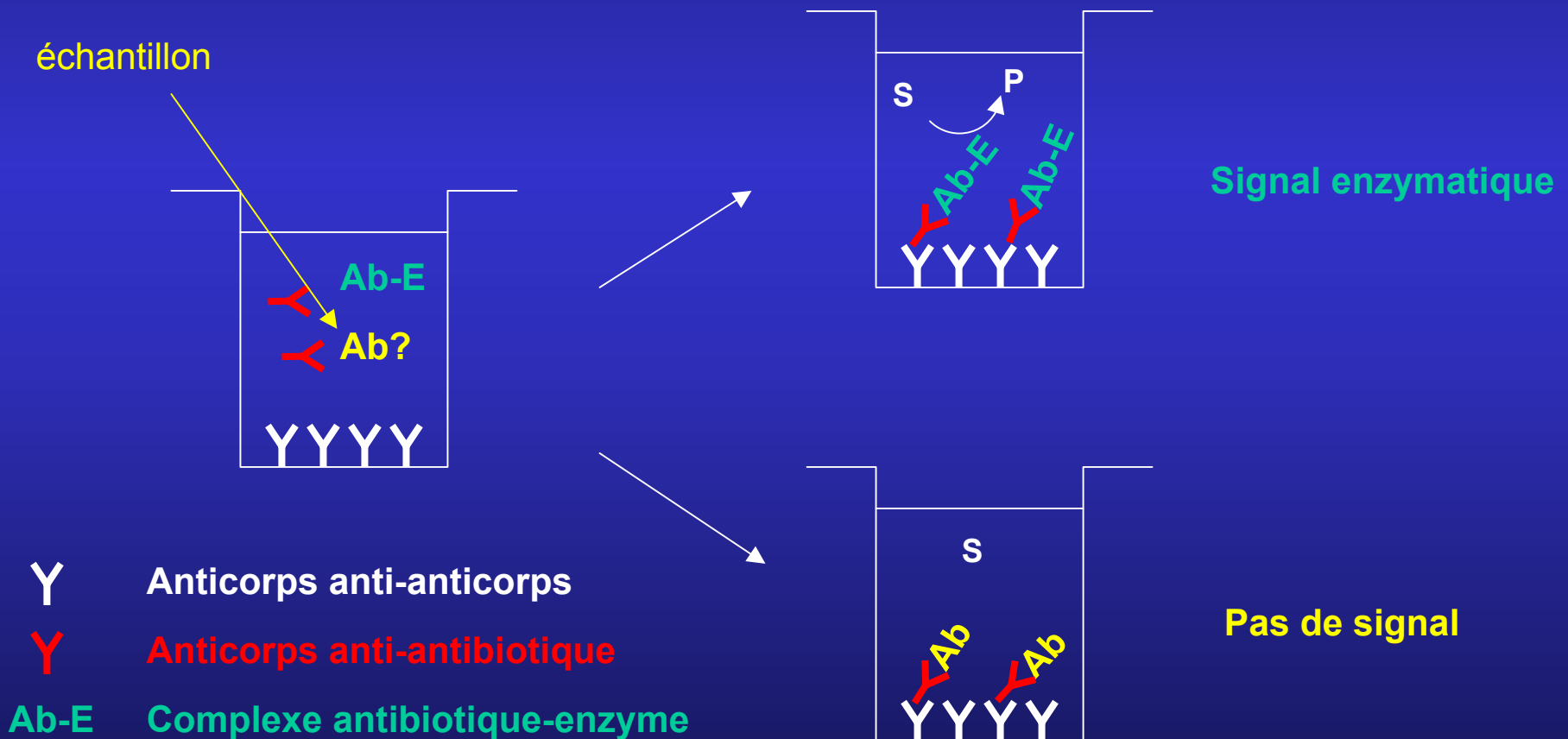
Analyse des antibiotiques dans les denrées alimentaires

I. Spectrométrie de masse



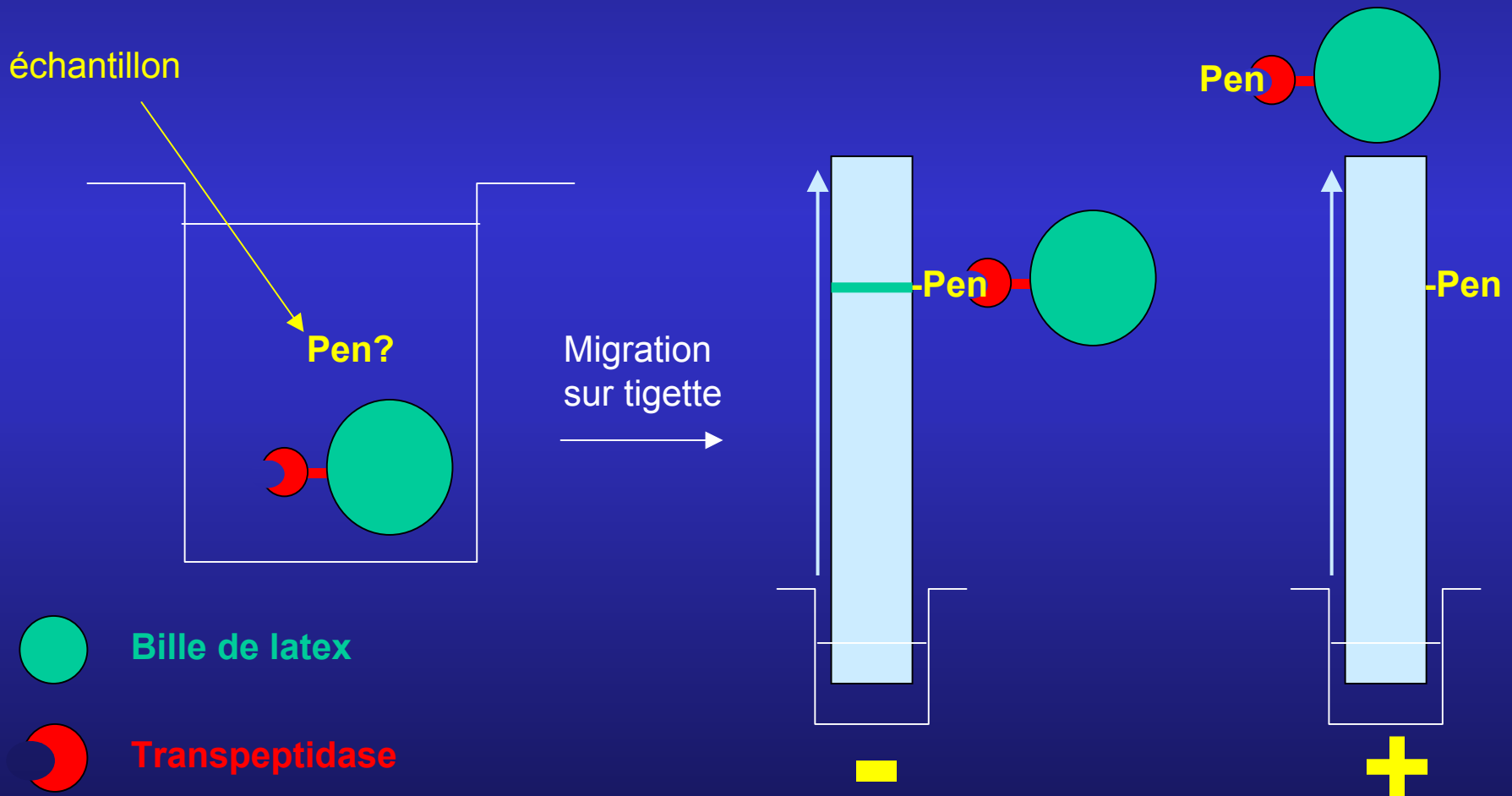
Analyse des antibiotiques dans les denrées alimentaires

II. ELISA compétitif



Analyse des antibiotiques dans les denrées alimentaires

III. Tests spécifiques : beta-STAR -> pénicillines



LES ANTIBIOTIQUES AMIS OU ENNEMIS ?