



MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

Cours proposé aux par
José Edmundo NAVA SAUCEDO
aux étudiants de L3S6

Partie 6

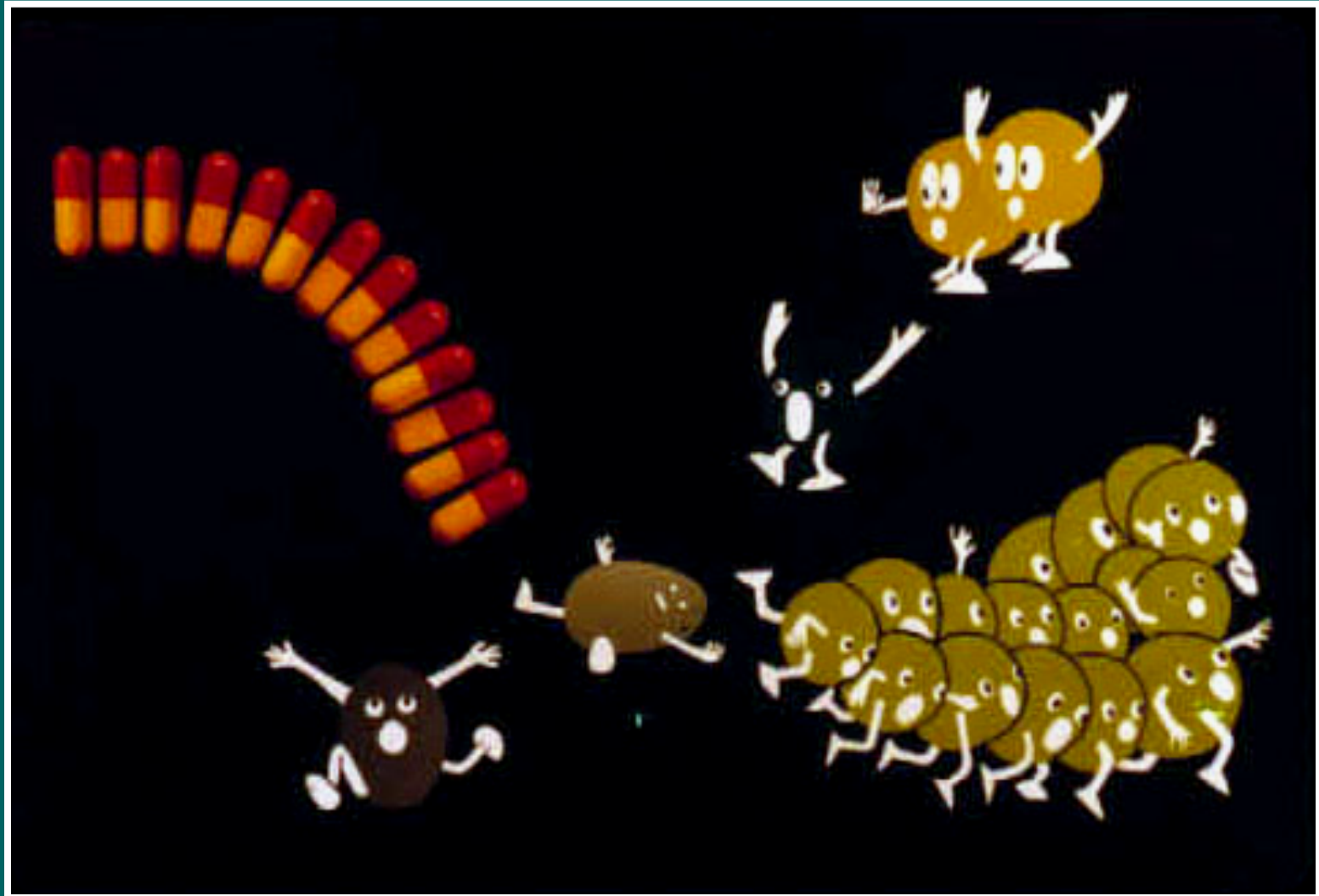
La pénicilline et les antibiotiques

Présentations des antibiotiques



La pénicilline et les antibiotiques

Action d'un antibiotique



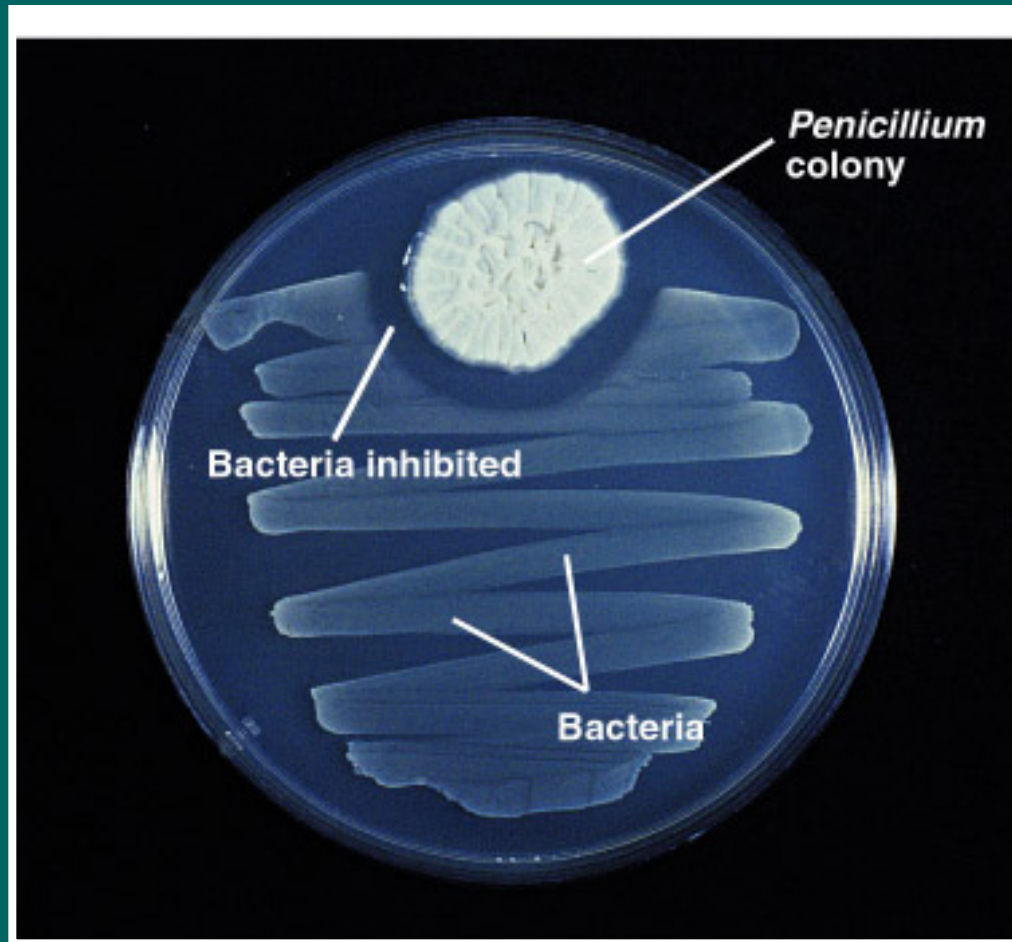
La pénicilline et les antibiotiques

La découverte de Fleming

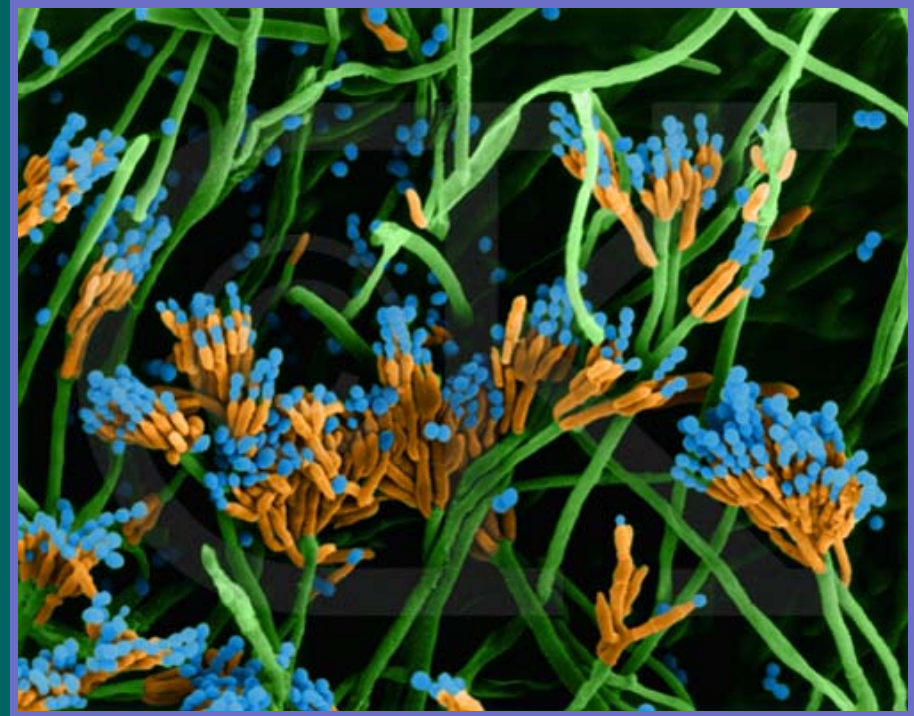
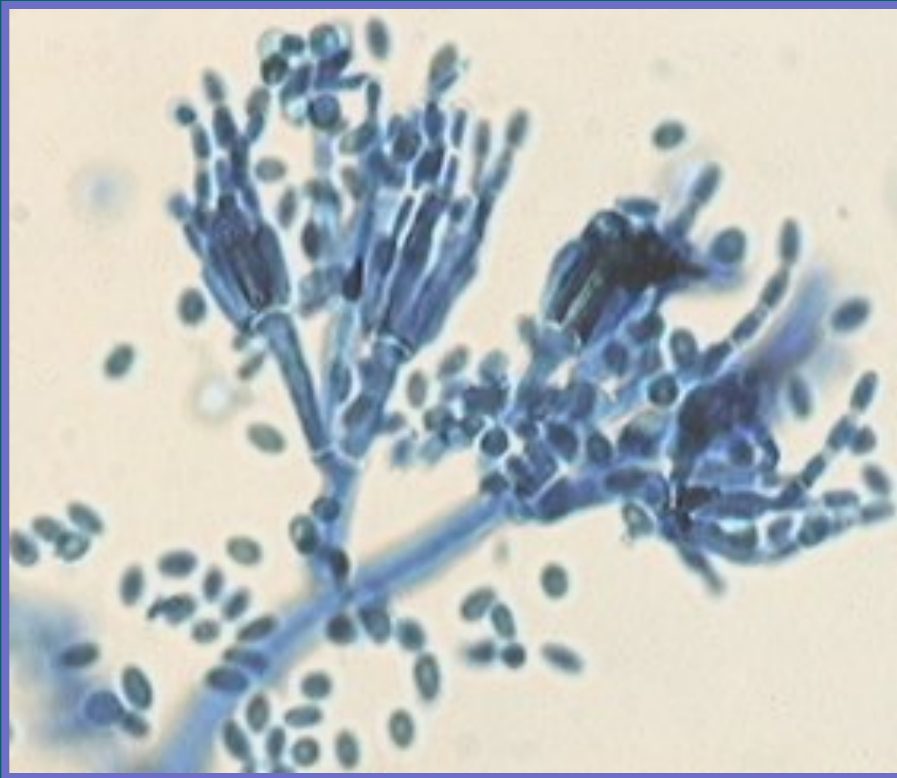


La pénicilline et les antibiotiques

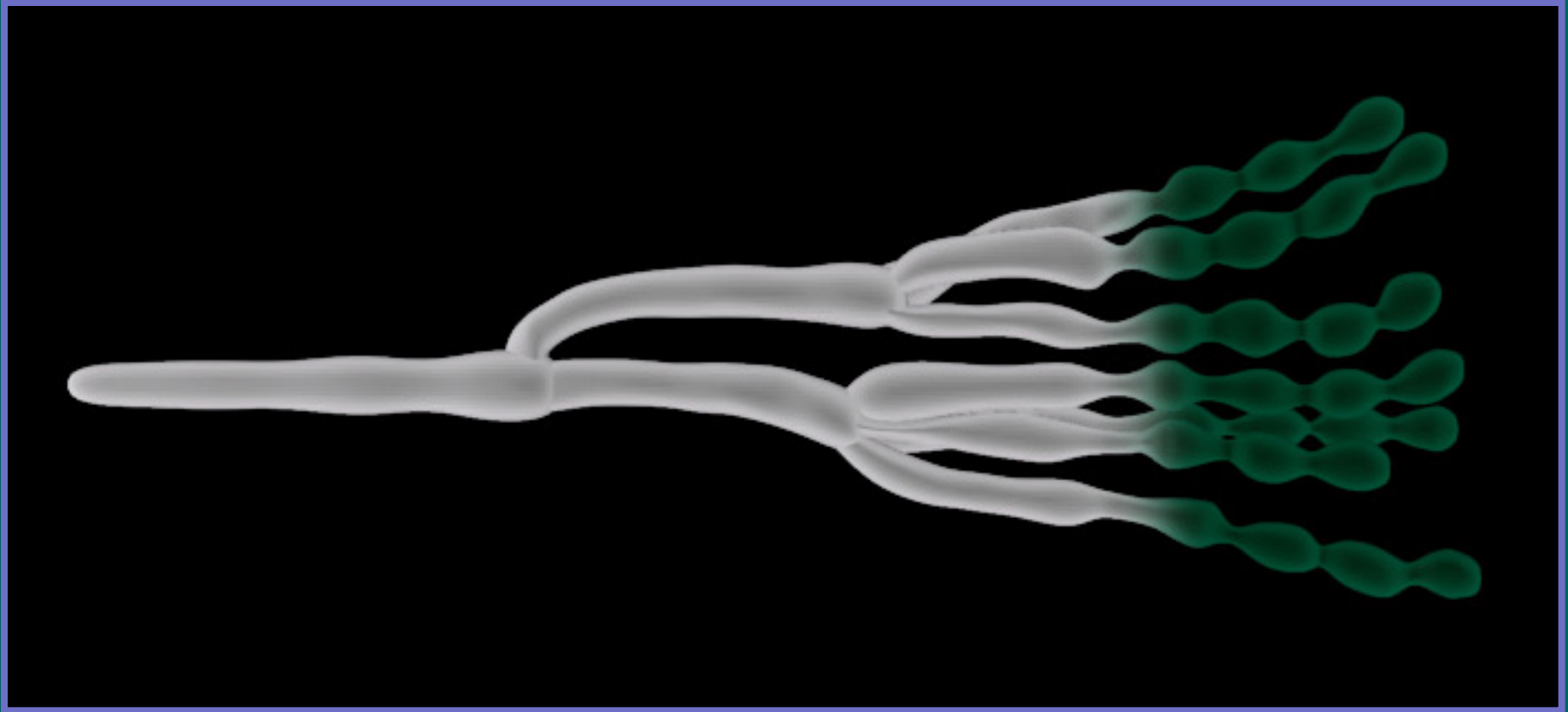
Les expériences de Flemming



Penicillium spp.



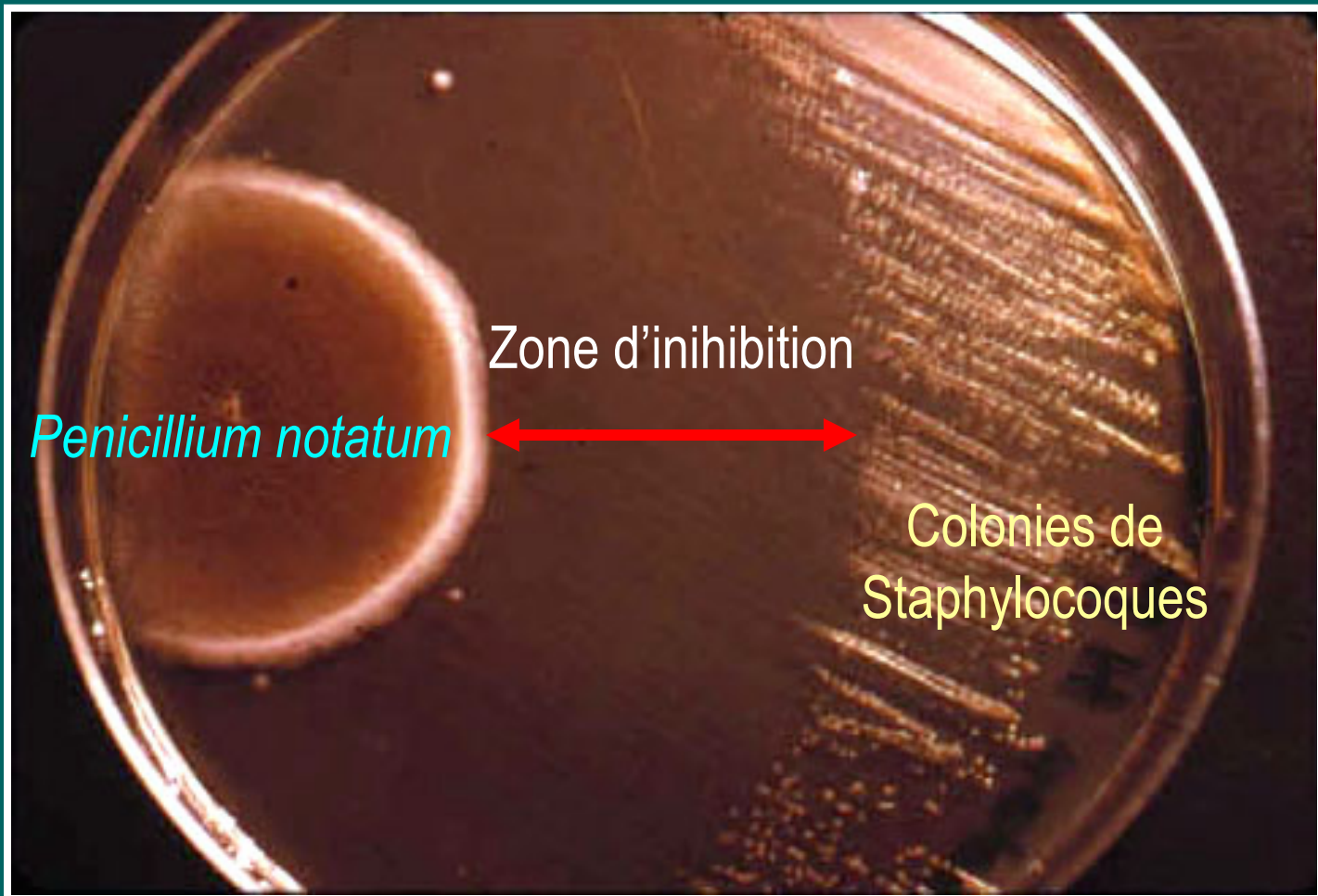
Penicillium notatum



Penicillium notatum Not disease causing. Beneficial organism from which Penicillin is produced.

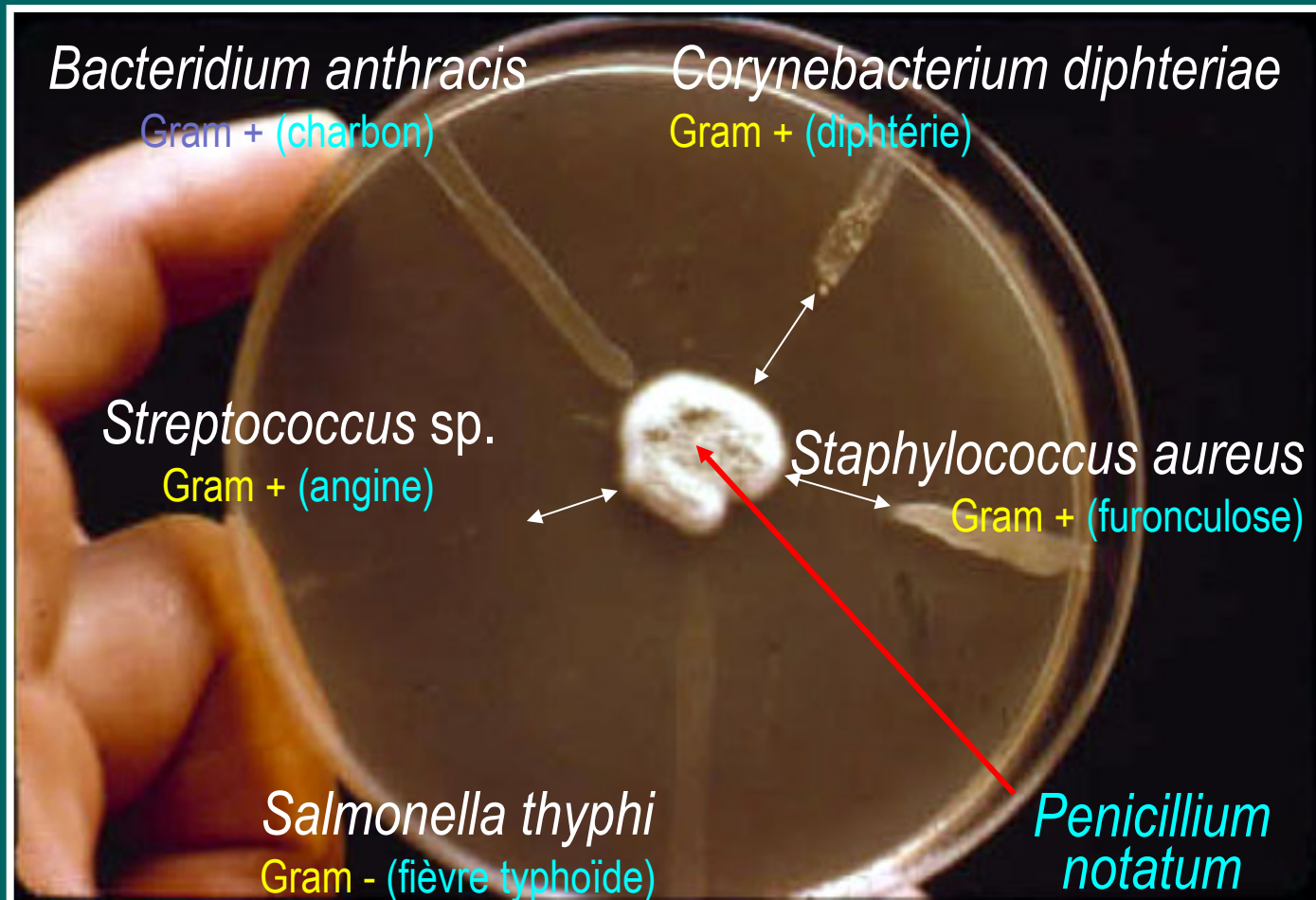
La pénicilline et les antibiotiques

La Pénicilline



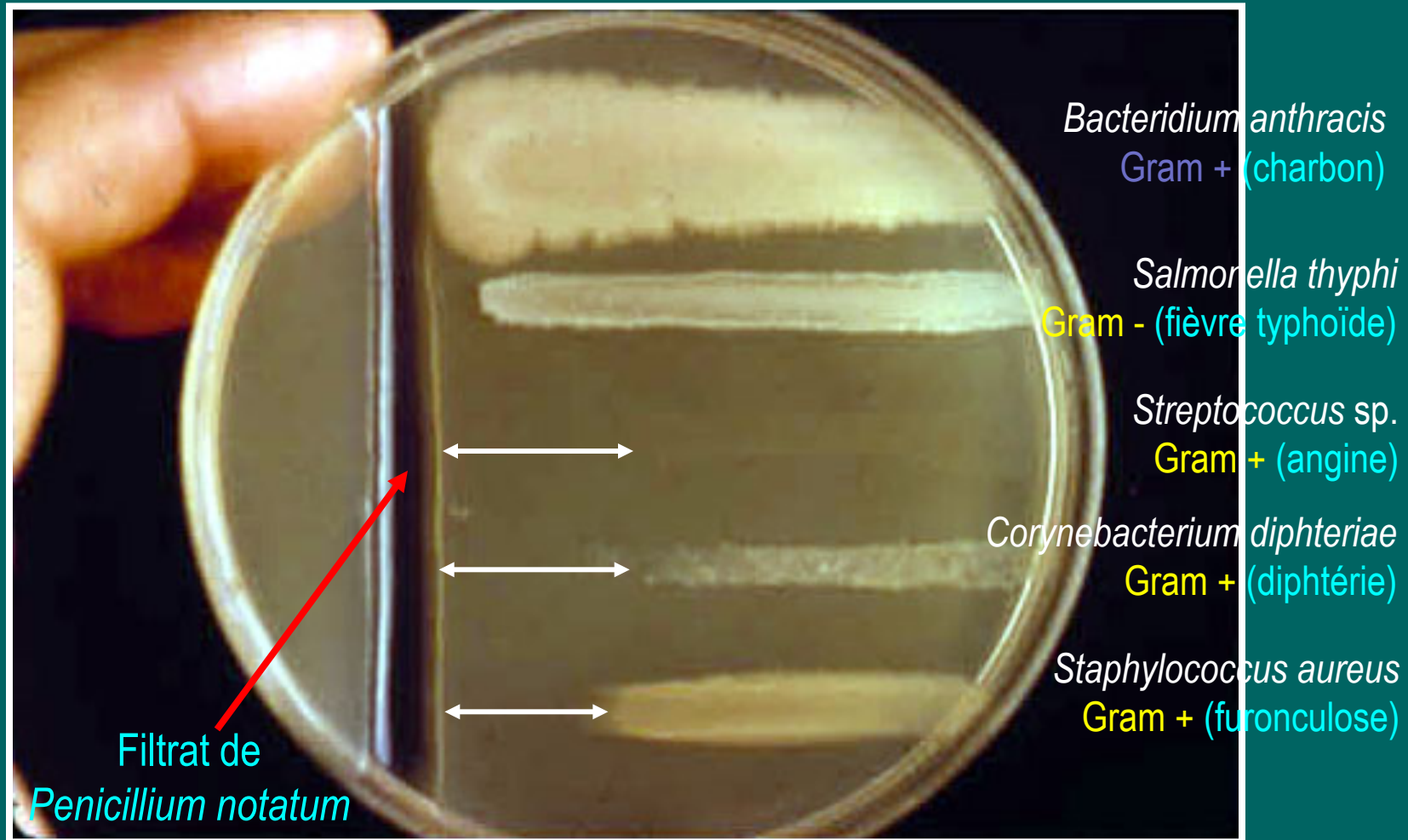
La pénicilline et les antibiotiques

Les expériences de Flemming



La pénicilline et les antibiotiques

Les expériences de Flemming



La pénicilline et les antibiotiques

Alexandre Flemming

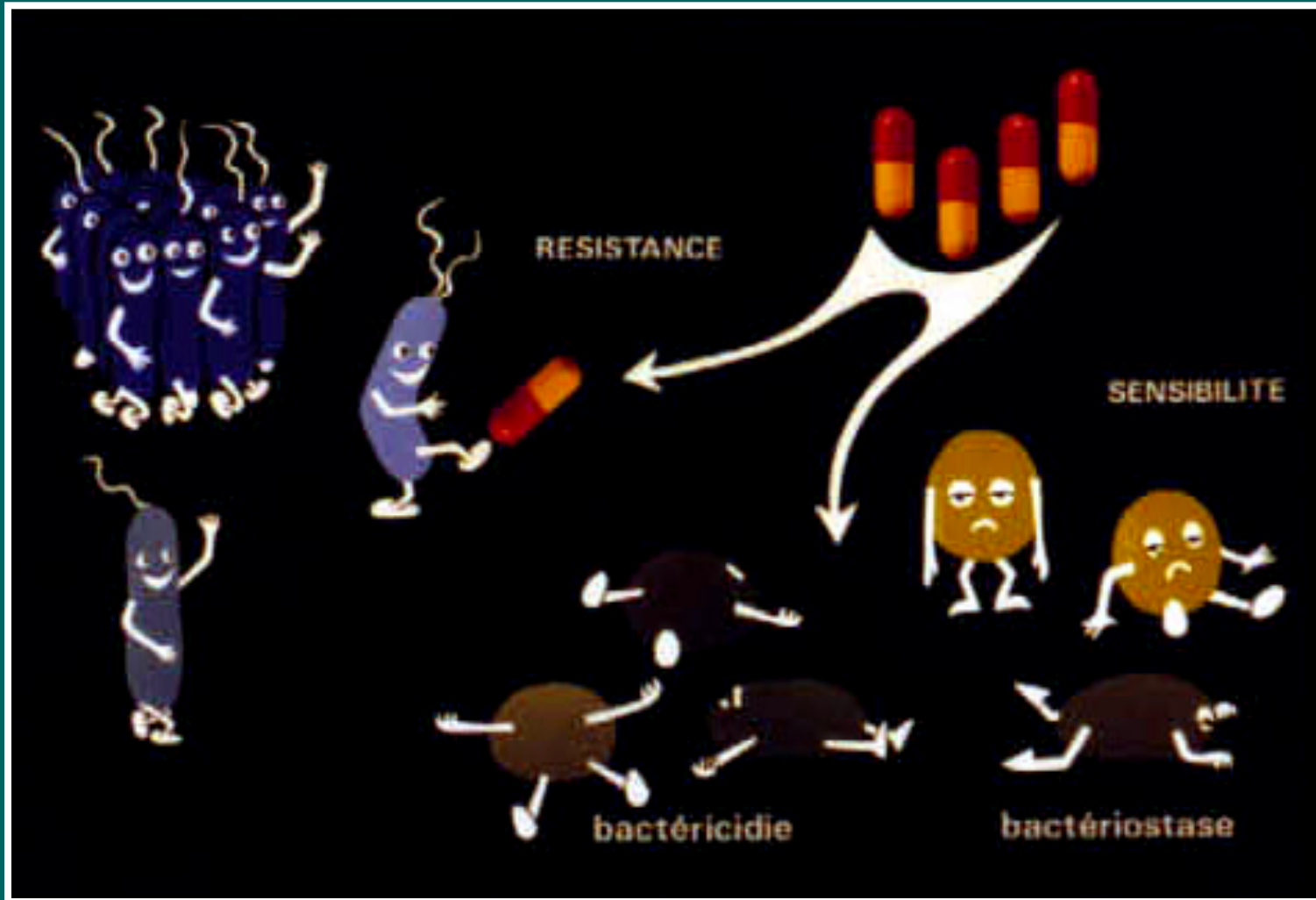
Invité par l'Académie de Médecine, le savant vint à Paris en septembre 1945. La vue le montre à son arrivée au Bourget, un rouleau de papier à la main, accompagné du professeur Jacques Tréfouël. Derrière à droite le docteur Pierre Lépine, à gauche le journaliste Fernand Lot.



En France, les premiers essais de préparation de la pénicilline furent réalisés par l'Institut Pasteur et la Société Rhône Poulenc. Mais il fallut attendre la fin de l'année 1946 pour voir sa vente libre en pharmacie

La pénicilline et les antibiotiques

Sensibilité aux antibiotiques



La pénicilline et les antibiotiques

La recherche d'antibiotiques



On isole de milieux naturels variés, et notamment du sol, un peu partout dans le monde, de nombreuses souches de champignons filamenteux et de bactéries, actinomycètes en particulier.

La pénicilline et les antibiotiques

La vue montre une collection de tubes de culture conservée dans une chambre froide d'un laboratoire de Cryptogamie. Il s'agit de nombreuses souches de champignons filamenteux entretenues en culture pure avant d'être testées quant à leur activité antibactérienne ou antifongique.

Les premiers antibiotiques découverts ainsi sont, après la **Pénicilline** : la **Tyrothricine** (1938),

Mycothèque



produite par *Bacillus brevis* ; la **Streptomycine** (1943), produite par *Streptomyces griseus* et premier médicament actif sur le bacille de Koch ; la **Néomycine** (1949), produite par l'actinomycète 3535 ; l'**Auréomycine** (1949), produite par *Streptomyces aureofaciens* ; la **Chloromycétine** (1949), produite par *Streptomyces venezuelae* et active sur les Salmonelles responsables des fièvres typhoïdes...

Sources d'antibiotiques

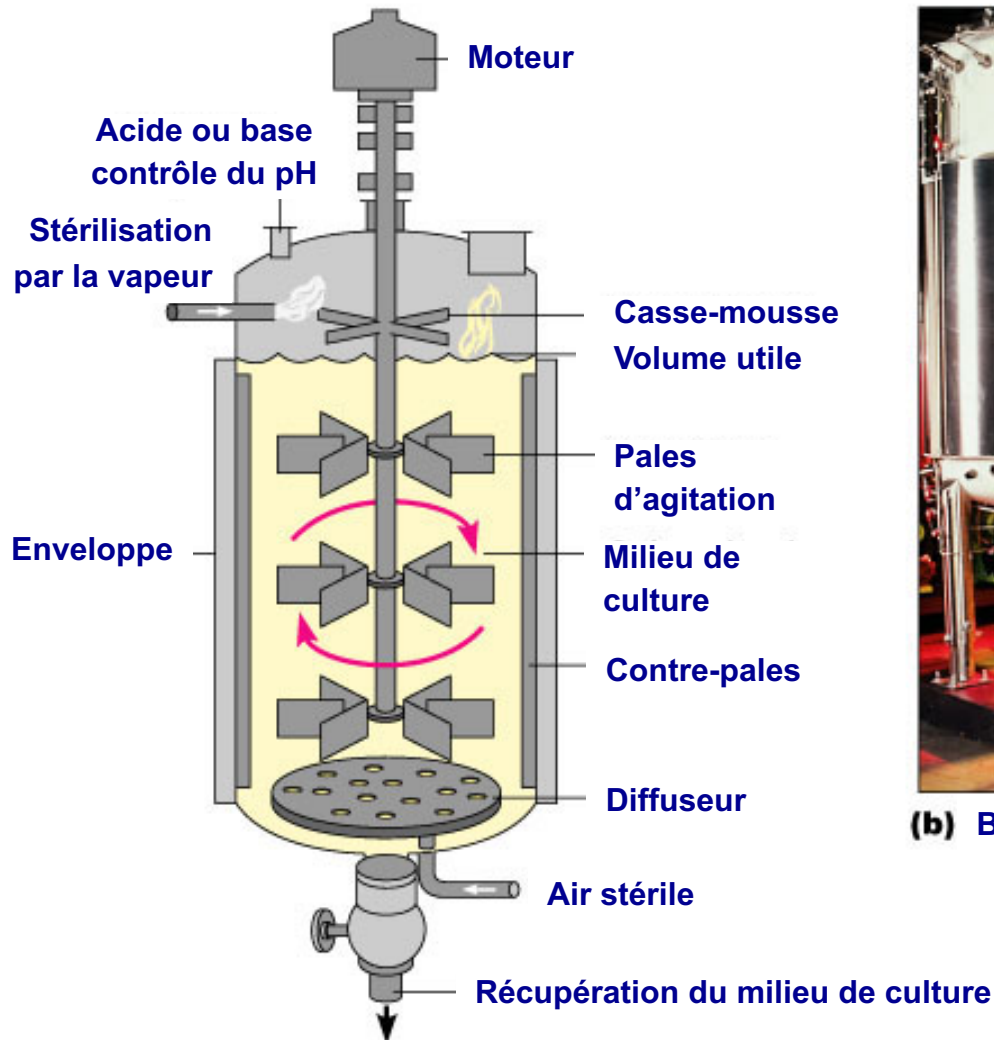
TABLE 20.1	Representative Sources of Antibiotics
Microorganism	Antibiotic
Gram-Positive Rods	
<i>Bacillus subtilis</i>	Bacitracin
<i>Bacillus polymyxa</i>	Polymyxin
Actinomycetes	
<i>Streptomyces nodosus</i>	Amphotericin B
<i>Streptomyces venezuelae</i>	Chloramphenicol
<i>Streptomyces aureofaciens</i>	Chlortetracycline and tetracycline
<i>Streptomyces erythraeus</i>	Erythromycin
<i>Streptomyces fradiae</i>	Neomycin
<i>Streptomyces griseus</i>	Streptomycin
<i>Micromonospora purpureae</i>	Gentamicin
Fungi	
<i>Cephalosporium</i> spp.	Cephalothin
<i>Penicillium griseofulvum</i>	Griseofulvin
<i>Penicillium notatum</i>	Penicillin

La pénicilline et les antibiotiques

Production d'antibiotiques



Production en bioréacteurs



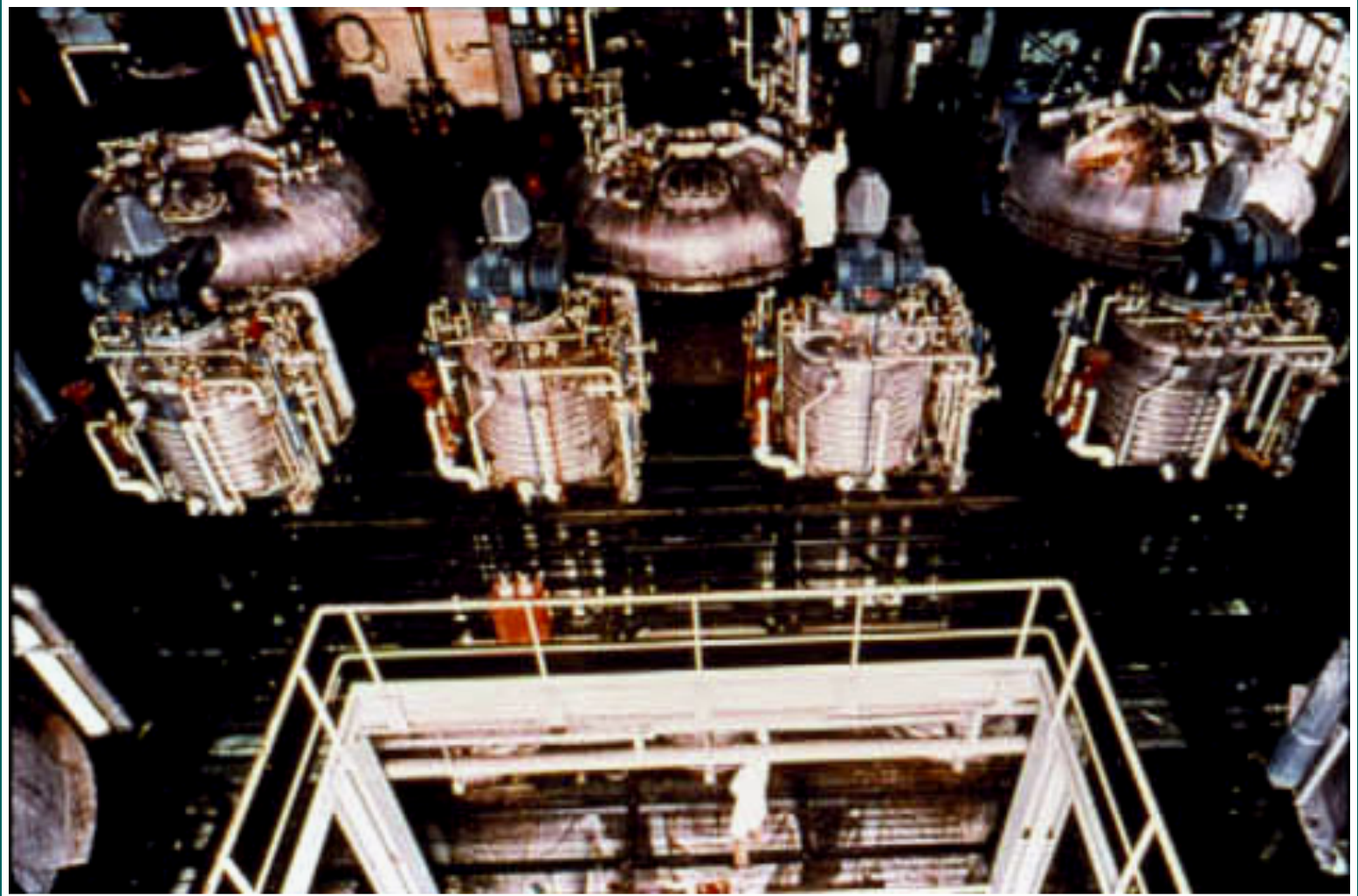
(a) Bioréacteur à culture submergée



(b) Bioréacteur système intégrée

La pénicilline et les antibiotiques

Production industrielle d'antibiotiques



La pénicilline et les antibiotiques

CMI (Concentration Minimale Inhibitrice)

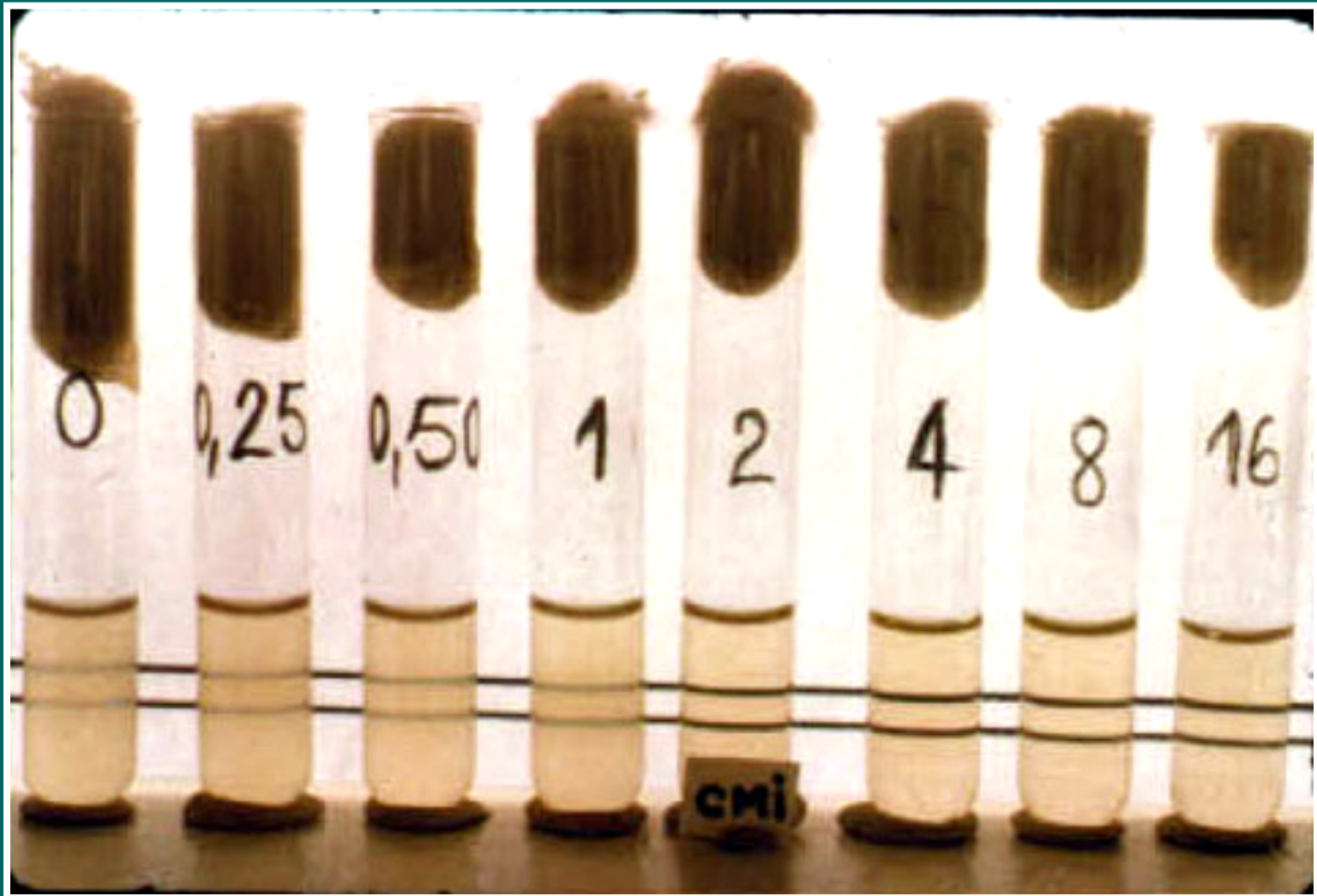
La **C.M.I.** est la plus petite concentration de l'Antibiotique qui inhibe totalement le développement visible d'une population bactérienne.

On répartit l'antibiotique à concentrations croissantes dans une série de tubes contenant un volume égal de la même suspension bactérienne en milieu nutritif liquide. Après incubation de 24 heures à 37°C, on recherche le premier tube qui ne donne aucun trouble, c'est-à-dire aucune pousse bactérienne : il correspond à la **Concentration Minima Inhibitrice**.

Ci-après, la **C.M.I.** de la pénicilline vis-à-vis du Staphylocoque est de $2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$

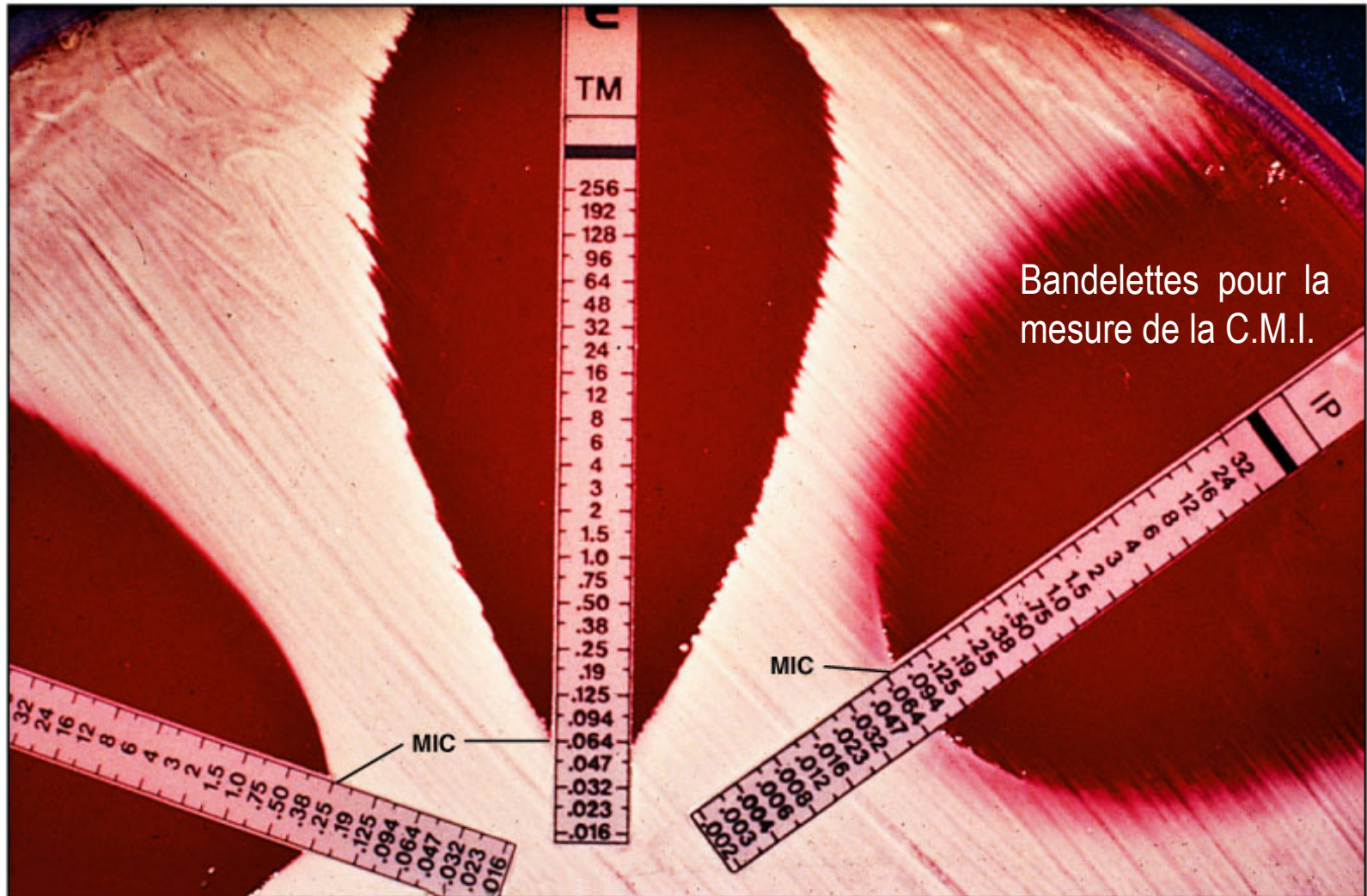
La pénicilline et les antibiotiques

CMI (Concentration Minimale Inhibitrice)



La pénicilline et les antibiotiques

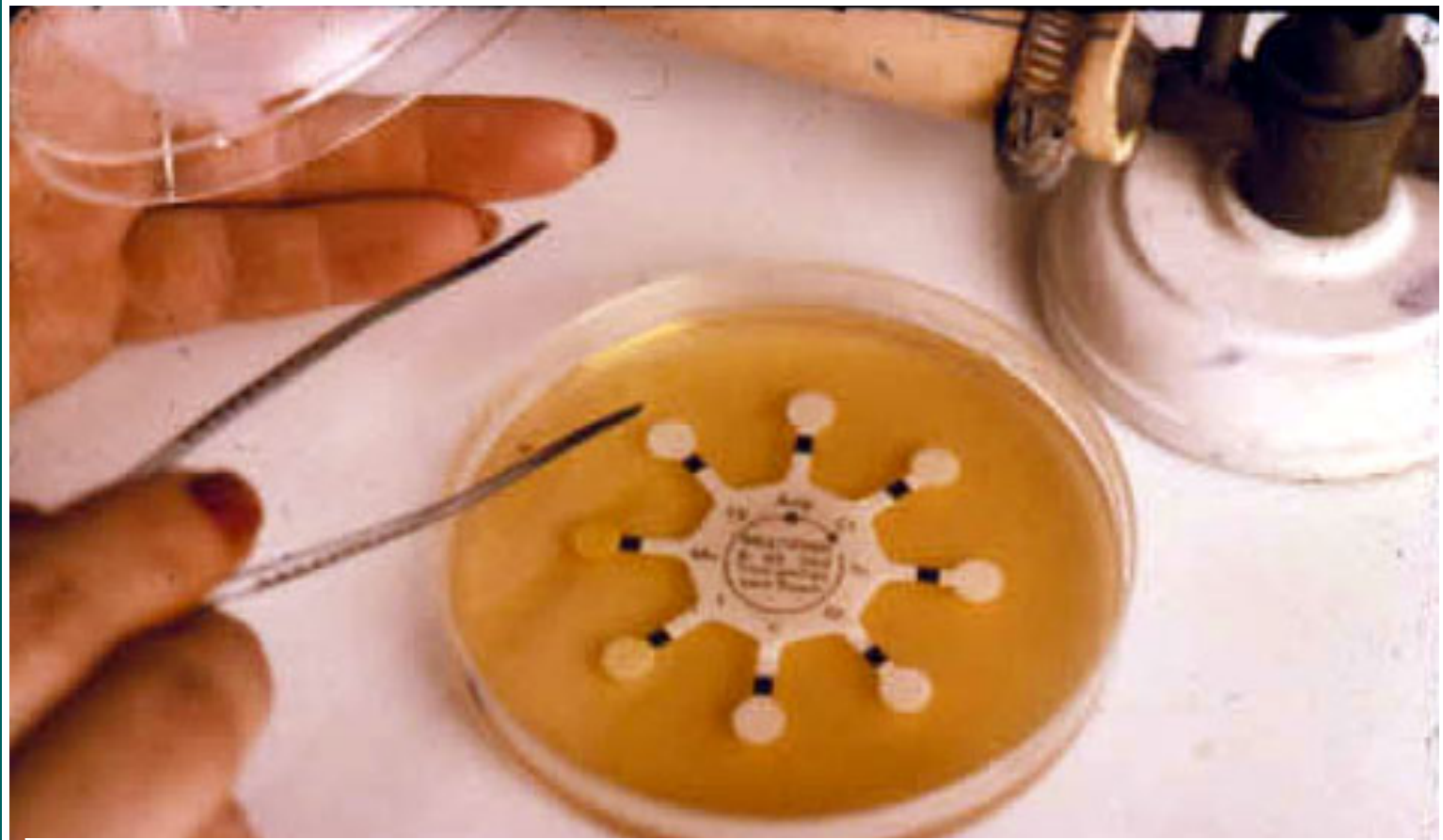
CMI (Concentration Minimale Inhibitrice)



Bandelettes pour la
mesure de la C.M.I.

La pénicilline et les antibiotiques

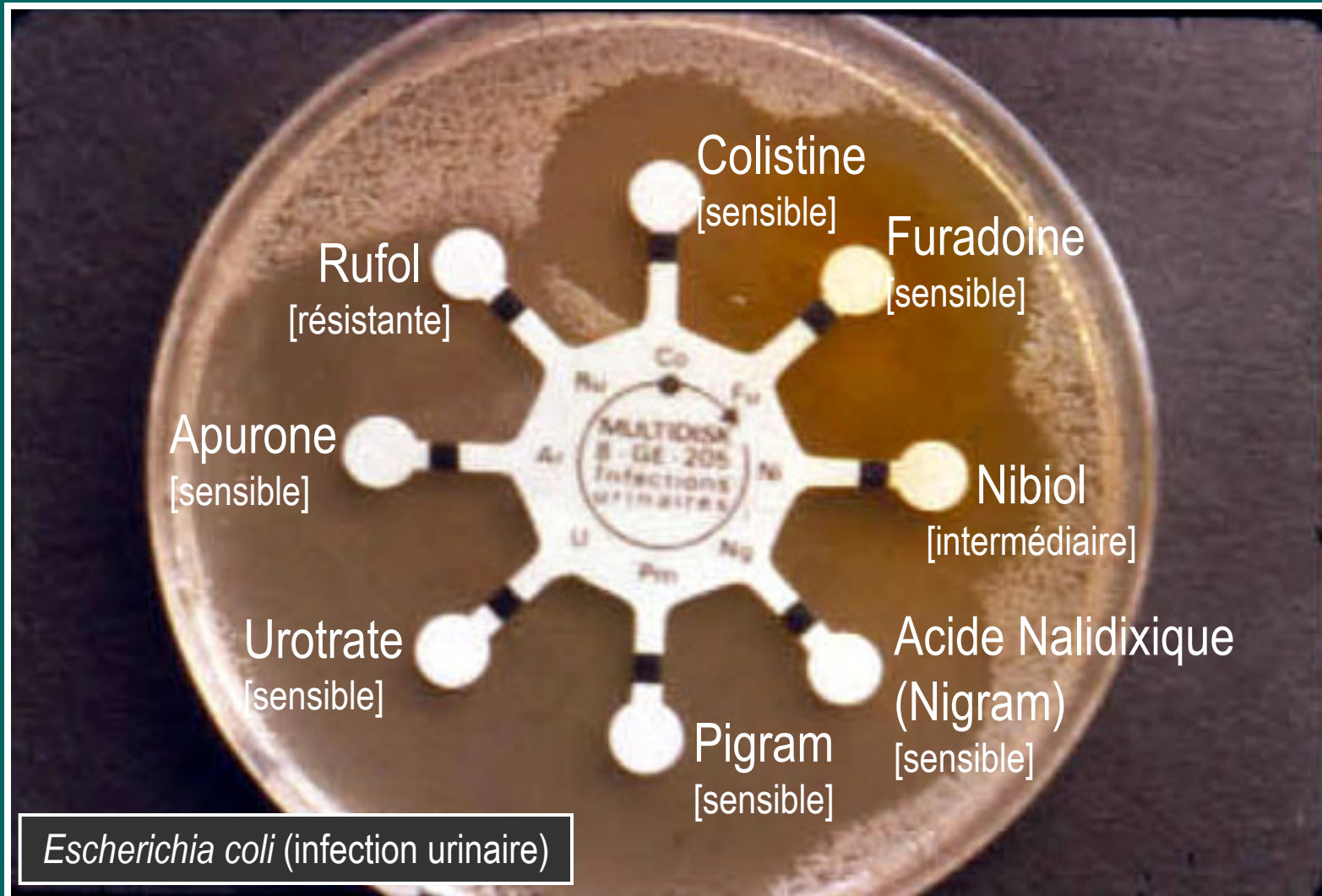
Antibiogramme - pose d'un multidisque



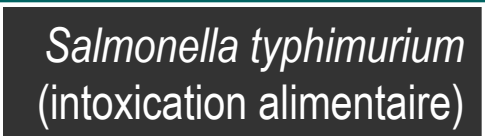
Lorsqu'on isole une bactérie pathogène, on peut tester avant traitement la sensibilité de ce germe vis-à-vis de divers antibiotiques.

La pénicilline et les antibiotiques

Antibiogramme - multidisque

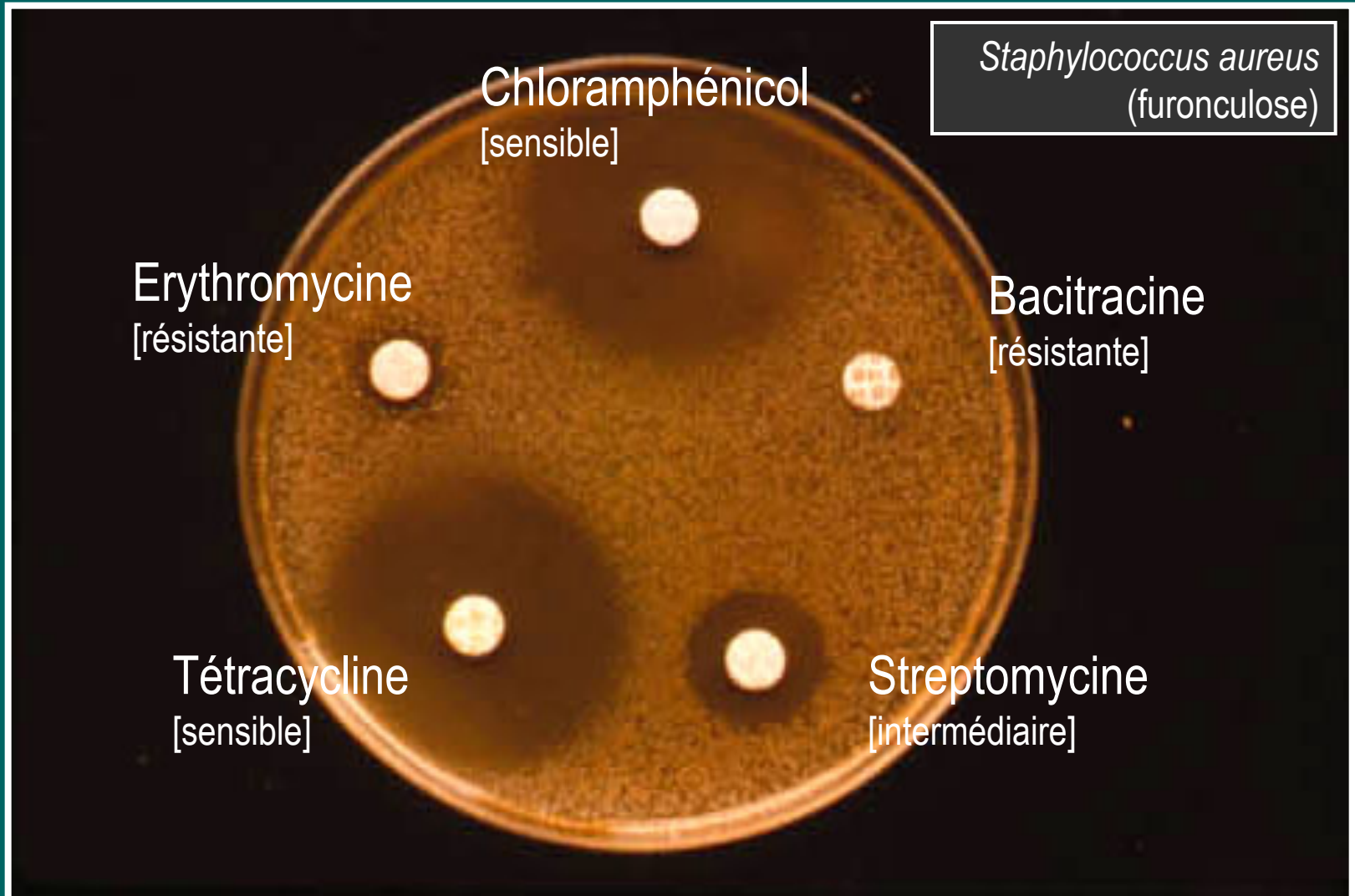


Antibiogramme - association d'antibiotiques



La pénicilline et les antibiotiques

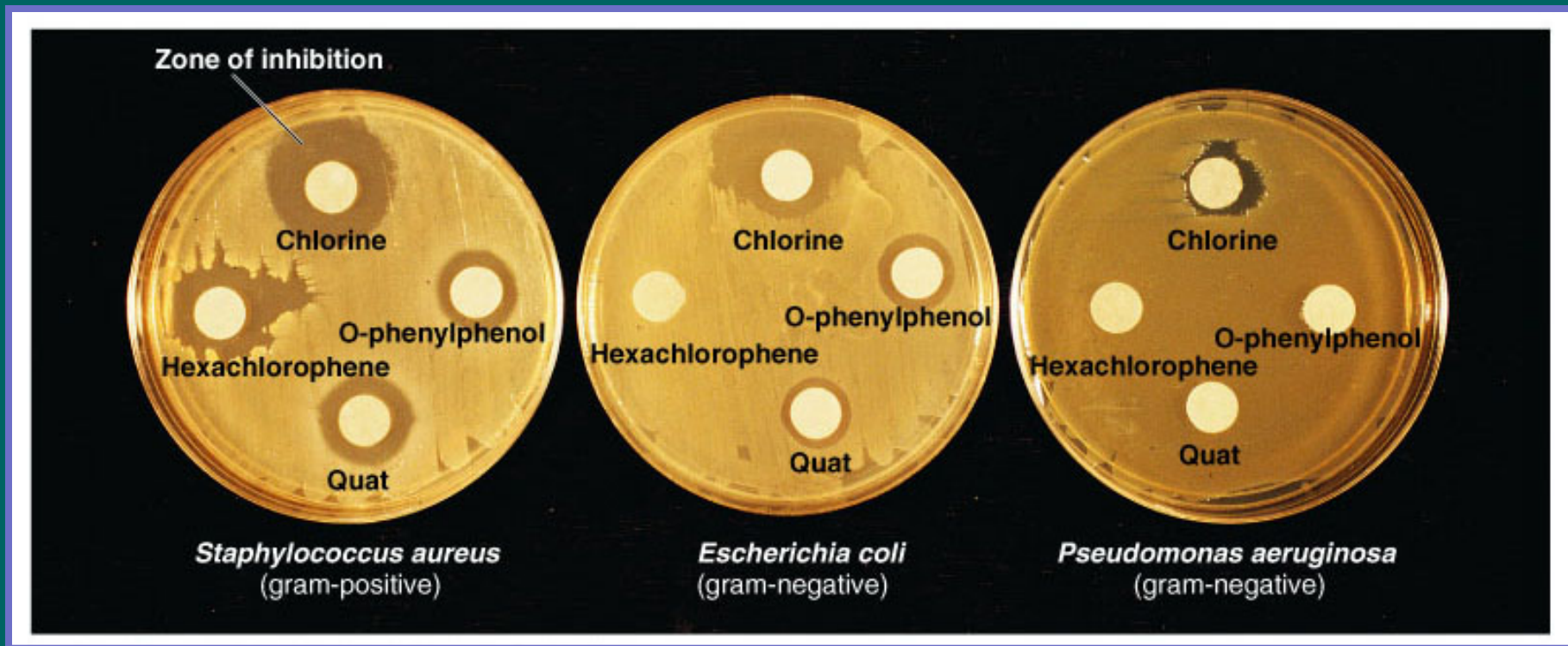
Antibiogramme - apparition de mutants résistants



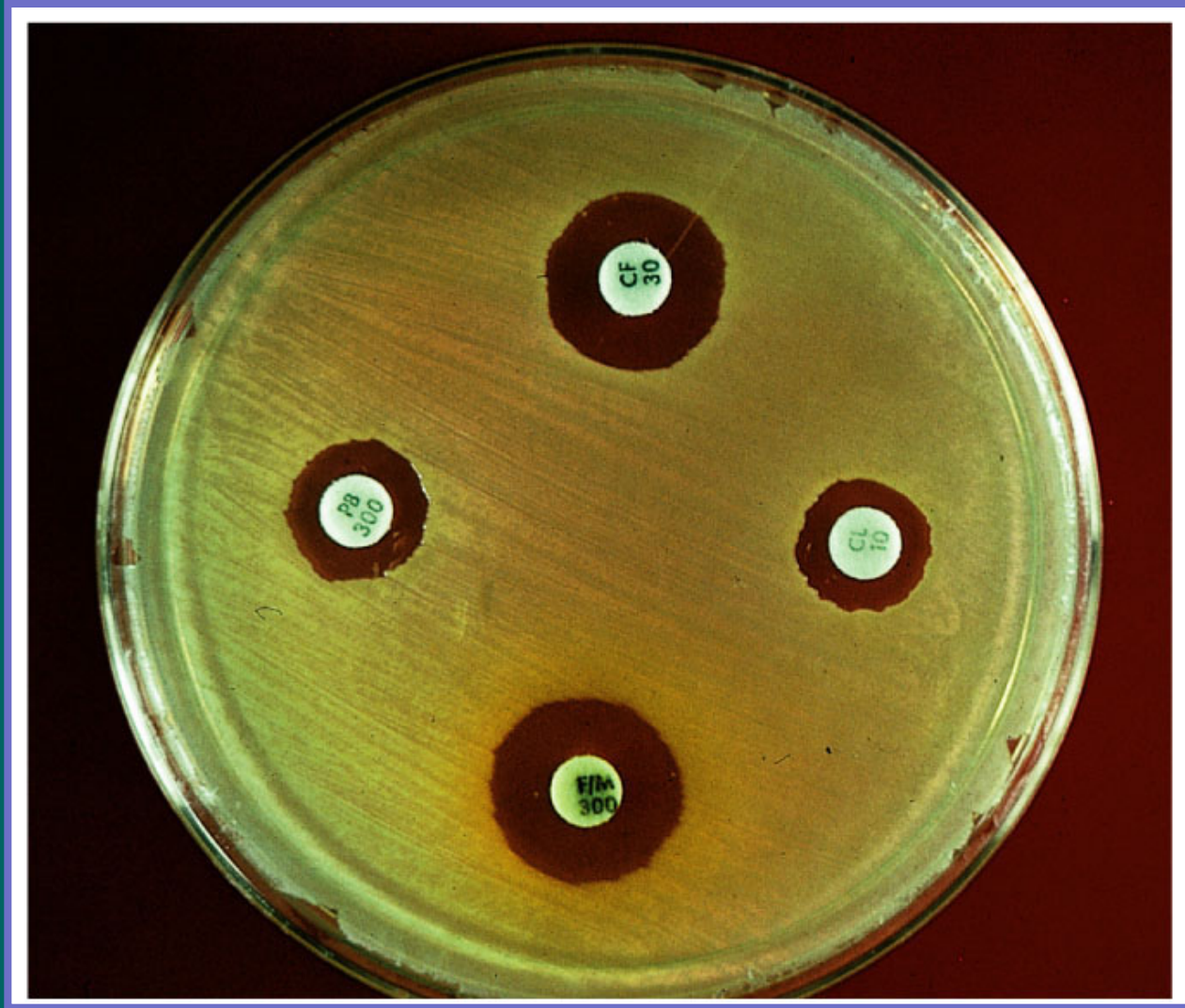
Définitions

- **Antibiotique :**
 - substance chimique, produite par un organisme vivant, qui, administrée à un organisme, peut bloquer la croissance d'autres microorganismes ou même les détruire sans intoxiquer l'hôte
- **Anti-infectieux :**
 - antibiotiques naturels et de synthèse, sulfamides
- **Antimicrobiens :**
 - antibiotiques / sulfamides, antifongiques
- **Antiseptiques :** anti-infectieux à usage externe
- **Désinfectants :** anti-infectieux pour le matériel

Desinfectants



Antimicrobiens



Introduction des nouvelles classes d'antibiotiques



Familles d'antibiotiques

- **Bêtalactamines**
 - pénicillines / céphalosporines
- **Aminosides**
- **Phénicolés**
- **Tétracyclines**
- **Macrolides & apparentés**
- **Polypeptides**
- **Sulfamides**
- **Quinolones**
- **Nitro-imidazoles**
- **Dérivés des nitrofuranes**
- **Dérivés du noyau Benzyl - Pyrimidine**

Familles d'antibiotiques

Famille	Antibiotique	Gram +	Gram -
β-lactamines	Benzylpénicilline	+	-
	Oxacilline	+	-
	Ampicilline	+	+
	Imipénème	+	+
Aminosides	Gentamicine	+	+
	Tobramycine	+	+
Phénicolés	Chloramphénicol	+	+
Tétracyclines	Doxycycline	+	+
Macrolides	Erythromycine	+	-
Glycopeptides	Vancomycine	+	-
Quinolones	Acide nalidixique	-	+
Autres	Acide fusidique	+	-

Spectres d'activité

TABLE 20.2

The Spectrum of Activity of Antibiotics and Other Antimicrobial Drugs

Prokaryotes				Eukaryotes			Viruses
Mycobacteria*	Gram-Negative Bacteria	Gram-Positive Bacteria	Chlamydias, Rickettsias [†]	Fungi	Protozoa	Helminths	
		← Penicillin →		← Ketoconazole →		← Niclosamide → (tapeworms)	
← Streptomycin →					← Mefloquine → (malaria)		
						← Praziquantel → (flukes)	← Acyclovir →
		← Tetracycline →					
← Isoniazid →							

*Growth of these bacteria frequently occurs within macrophages or tissue structures.
[†]Obligately intracellular bacteria.

Classification des antibiotiques en fonction de leurs spectres

Gram + et Cocci Gram -	Bacille Gram -	A large spectre	Spécifiques
Pénicilline G	Ampicilline	Sulfamides / TMP (triméthoprine)	Antifongiques Griséofulvine
Pénicillines antistaphylococciques cloxacilline méthicilline en association : avec ac.clavulanique	Amoxycilline Aminoglycosides Polypeptides Furanes Quinolones	Céphalosporines (variable avec génération) Phénicolés Tétracyclines	Kétoconazole
Lincomycine			
Clindamycine			
Macrolides			

Classification des antibiotiques étendue du spectre

Très large

- Tétracyclines, Chloramphénicol, Amoxycilline
TMP (triméthoprim) / Sulfamides

Large

- Aminosides / Nitrofuranes

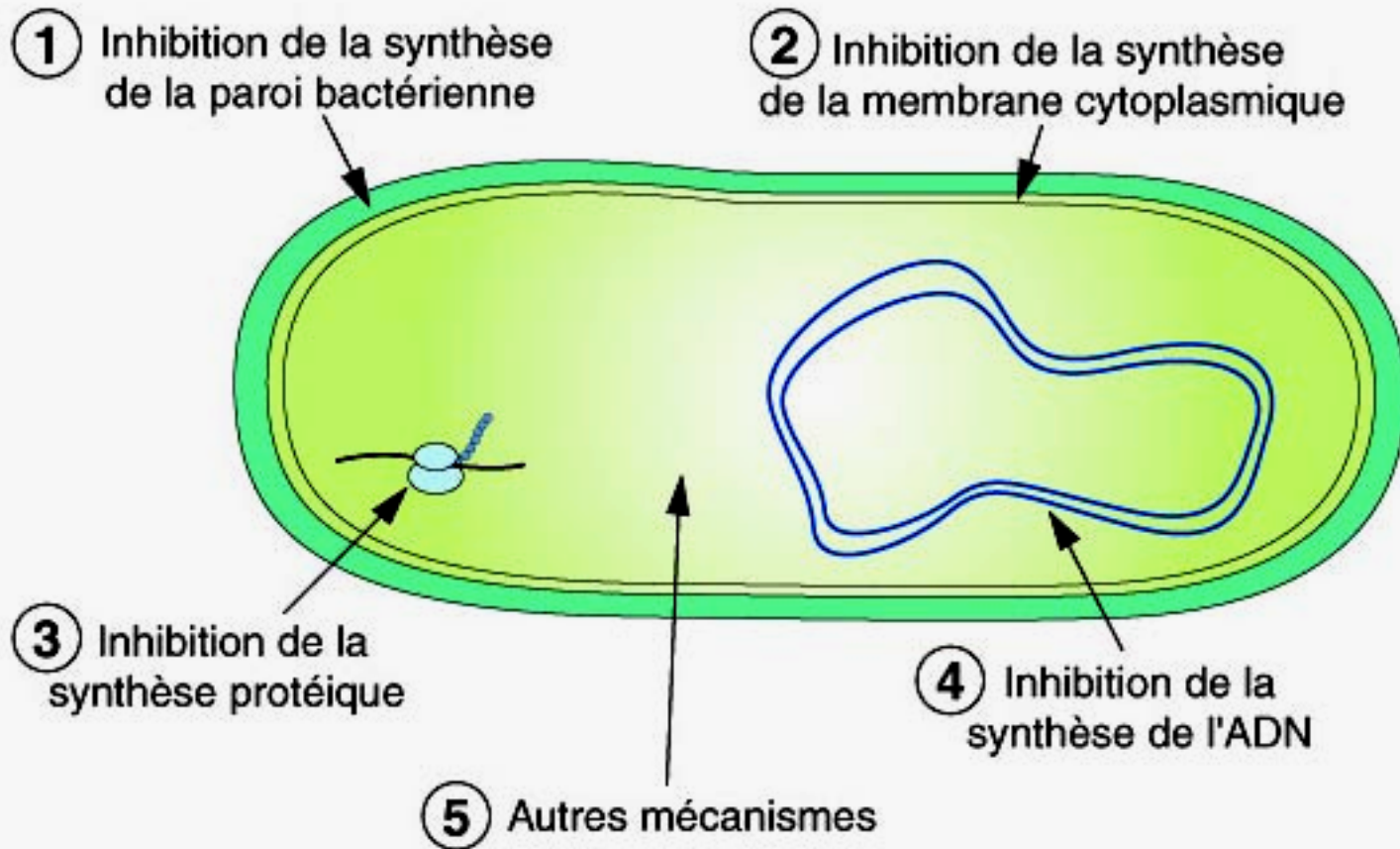
Prédominance Gram +

- Bêtalactamines G / Macrolides et apparentés/
Bacitracine

Spectre étroit

- Gram - : Polypeptides / Quinolones
- Gram + : Cloxacilline

Mode d'action des antibiotiques



Mode d'action des antibiotiques

1 - Antibiotiques inhibant la synthèse de la paroi bactérienne :

Inhibition de la synthèse de précurseurs de la paroi :

- la D-cyclosérine
- la fosfomycine

Inhibition du transfert des précurseurs de la paroi sur un lipide porteur, permettant leur transport à travers la membrane plasmique :

- la bacitracine

Inhibition de l'insertion des unités glycaniques, précurseurs de la paroi, et de la transpeptidation :

- les β -lactamines, qui inhibent la transpeptidase intervenant dans la synthèse de la paroi.
- les glycopeptides, qui se lient à un intermédiaire de synthèse du peptidoglycane.

2 - Antibiotiques agissant au niveau de la membrane cytoplasmique :

- les polymyxines agissent comme des détergents cationiques : grâce à leur caractère amphipathique, elles pénètrent dans la cellule bactérienne et s'insèrent parmi les phospholipides de la paroi, perturbant ainsi la perméabilité membranaire.
- la thyrothrycine et substances apparentées

Mode d'action des antibiotiques

3 - Antibiotiques inhibiteurs de la synthèse protéique :

Différentes classes d'antibiotiques agissent en interférant avec la synthèse protéique bactérienne, et ce, au niveau de l'une des trois étapes principales de la traduction :

- l'initiation
- l'élongation
- la terminaison

Les ribosomes procaryotes présentent un coefficient de sédimentation de 70S (50S pour la sous-unité lourde et 30S pour la sous-unité légère). La sous-unité 50S comporte les ARN ribosomaux (ARNr) 5S et 23S alors que la sous-unité 30S intègre l'ARNr 16S (impliqué dans la reconnaissance de la séquence de Shine-Delgarno de l'ARN messager, aboutissant à l'initiation de la traduction).

- Inhibiteurs de la sous-unité 50S : macrolides, lincosamides, streptogramines, phénicolés, oxazolidinones.
- Inhibiteurs de la sous-unité 30S : tétracyclines, aminoglycosides.
- l'acide fusidique, en se fixant au facteur EF-G d'élongation de la traduction, empêche la fixation des amino-acyl-ARNt.
- La mupirocine inhibe de manière compétitive l'enzyme isoleucyl tRNA synthétase.

Mode d'action des antibiotiques

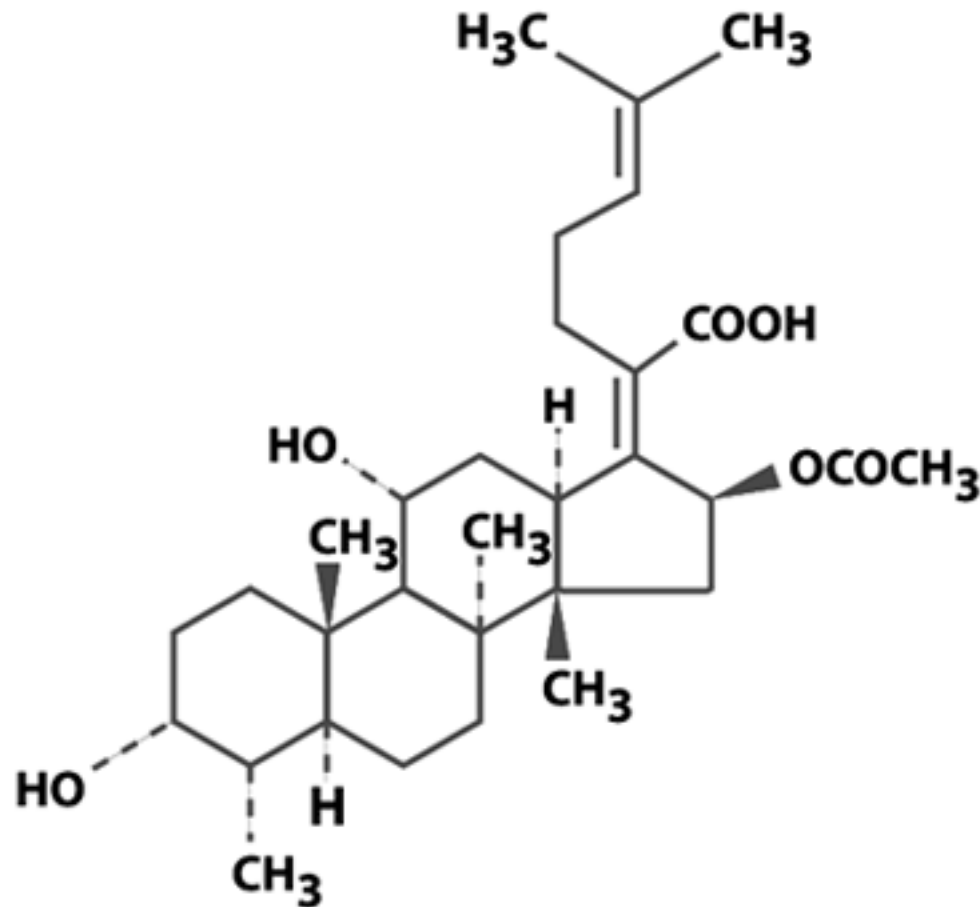
4 - Antibiotiques inhibiteurs du métabolisme des acides nucléiques :

- Inhibiteurs de l'ARN polymérase : ansamycines.
- Inhibiteurs de l'ADN-gyrase et de la topoisomérase IV : quinolones et fluoroquinolones.
- Inhibiteurs de la synthèse de l'acide folique : sulfamides et diaminopyridines.

5 - Antibiotiques agissant par inhibition compétitive (antimétabolites) :

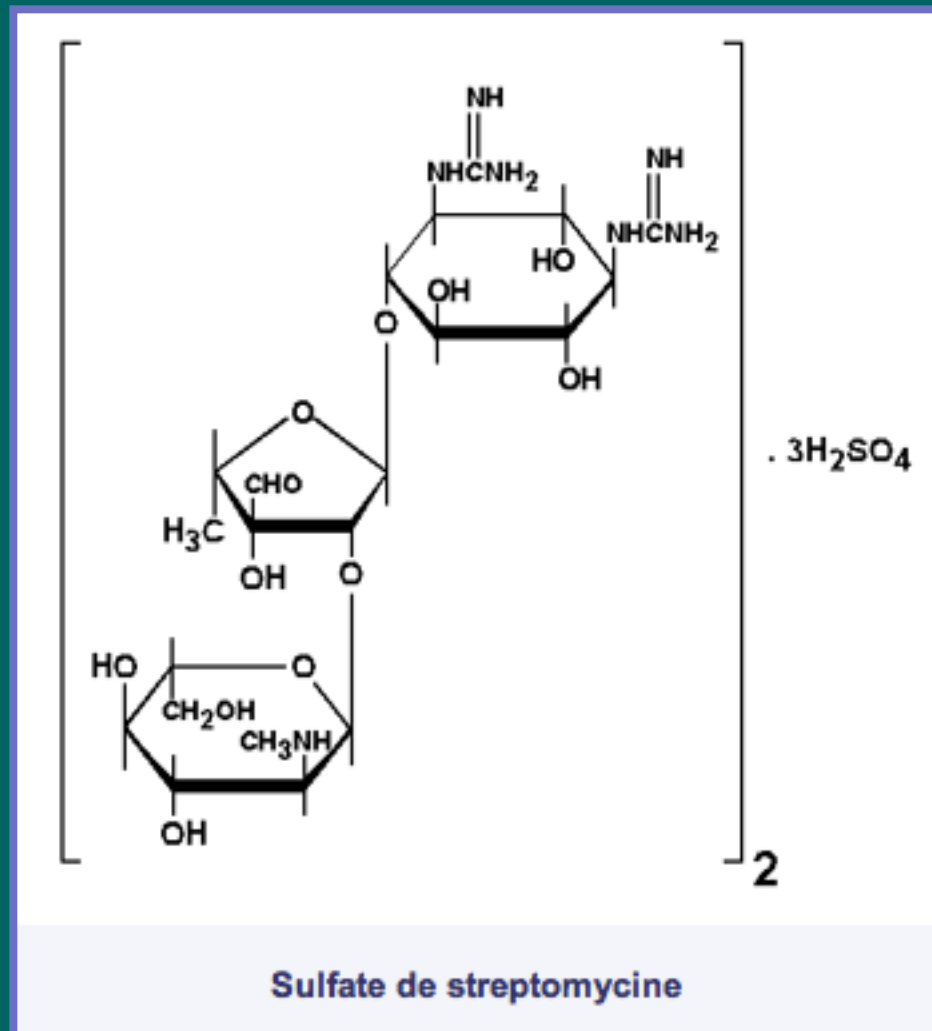
- Analogues de vitamines (sulfamides).

Acide Fusidique

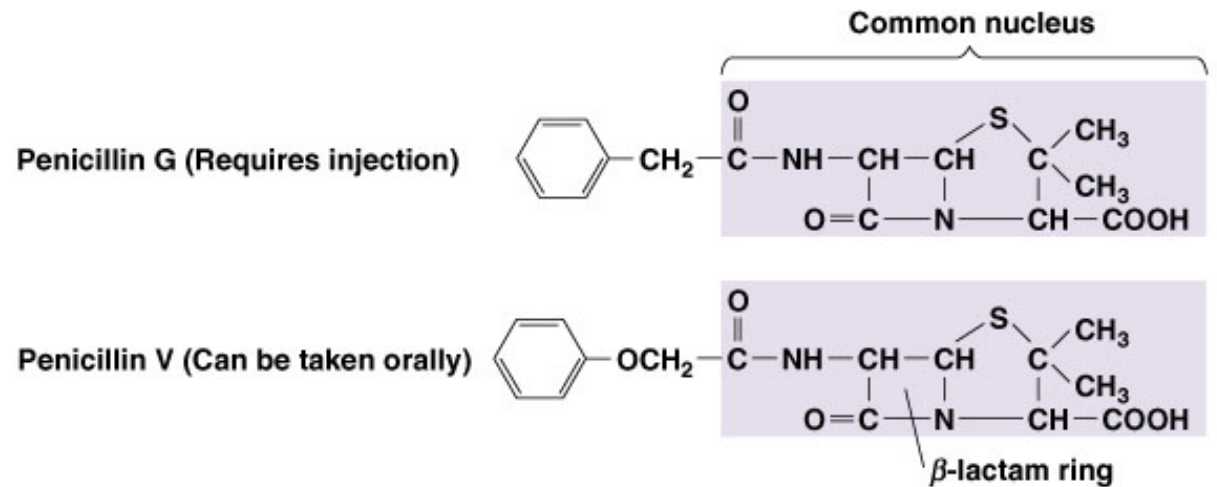


Acide fusidique

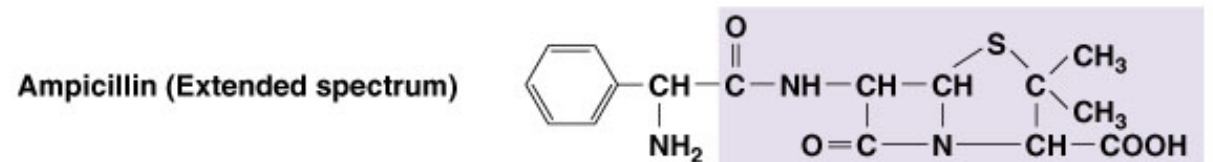
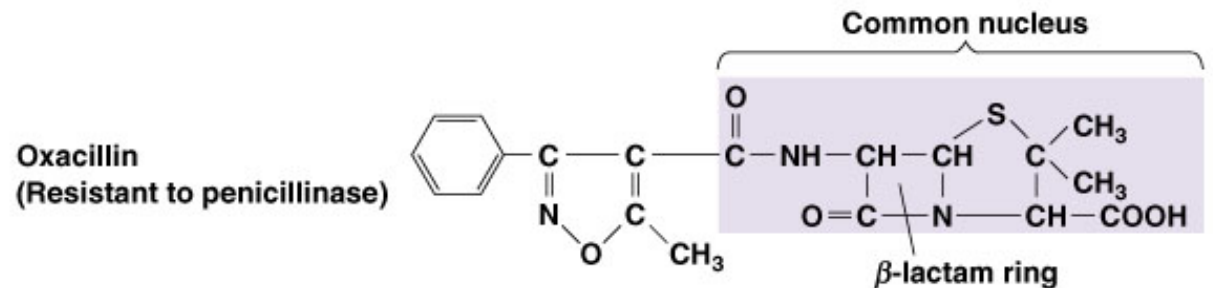
Aminosides ou Aminoglycosides



Pénicillines

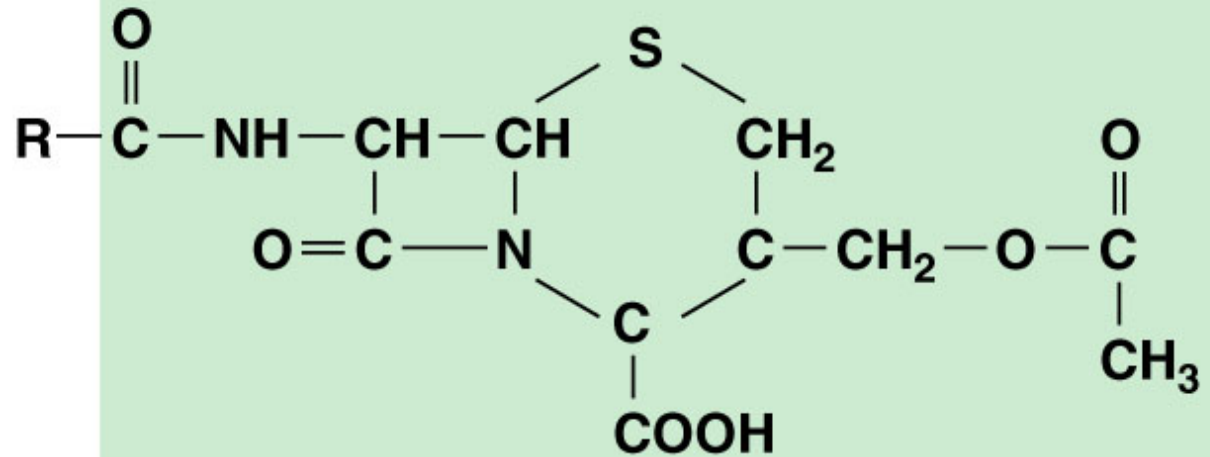


(a) Natural (antibiotic) penicillins

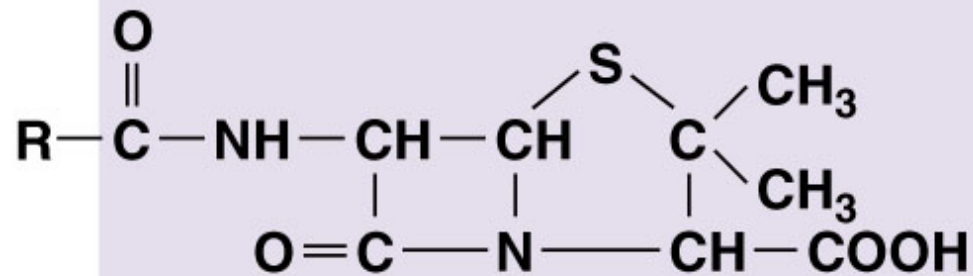


(b) Semisynthetic penicillins

Céphalosporine

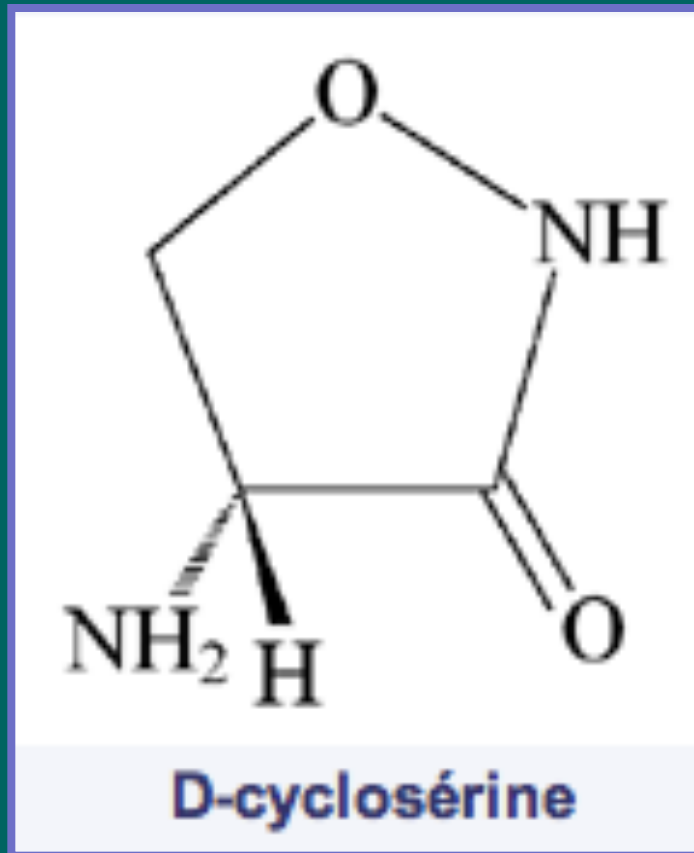


Cephalosporin nucleus

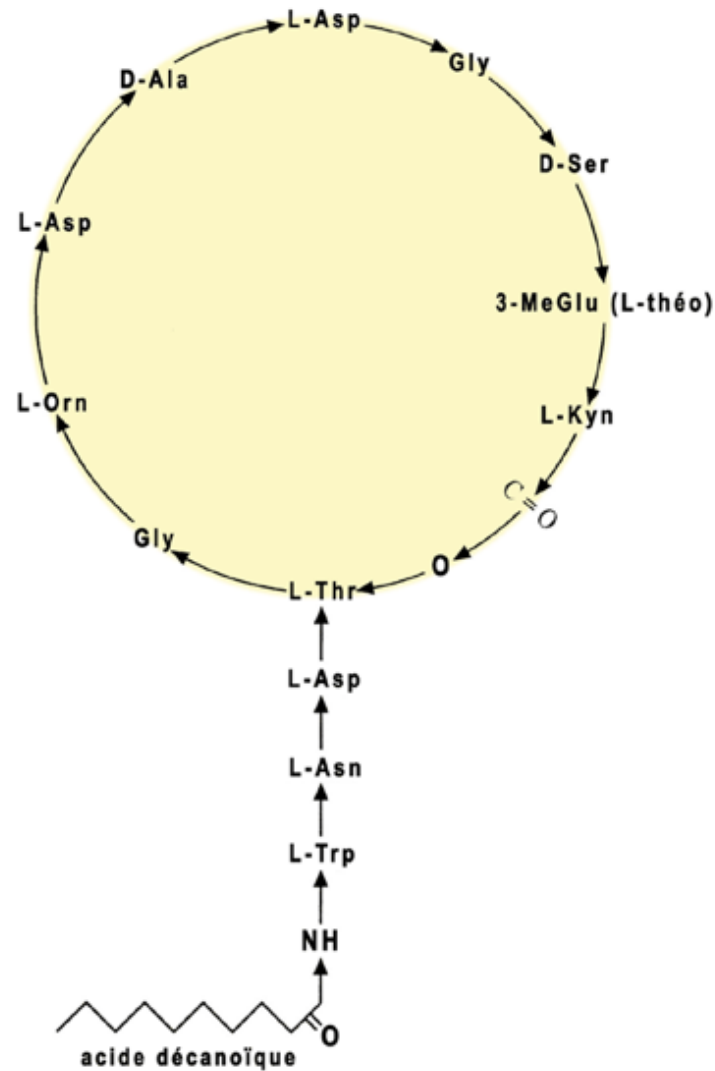


Penicillin nucleus

Cyclosérine

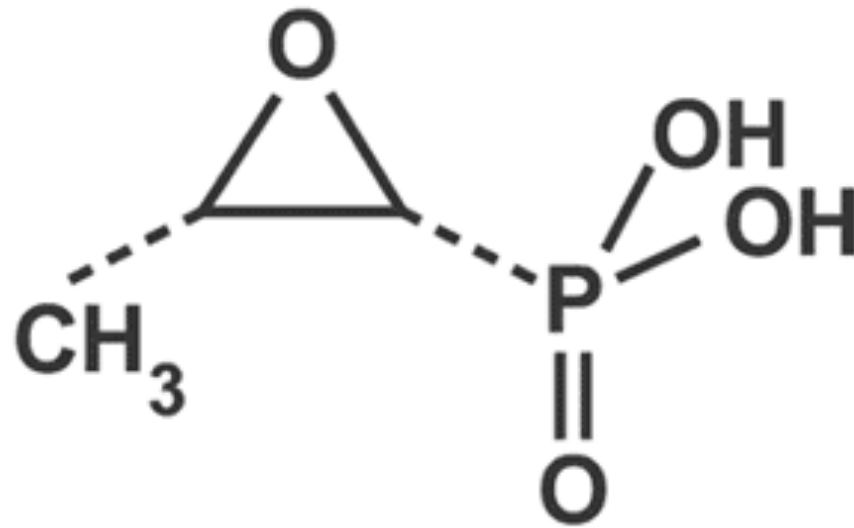


Daptomycine



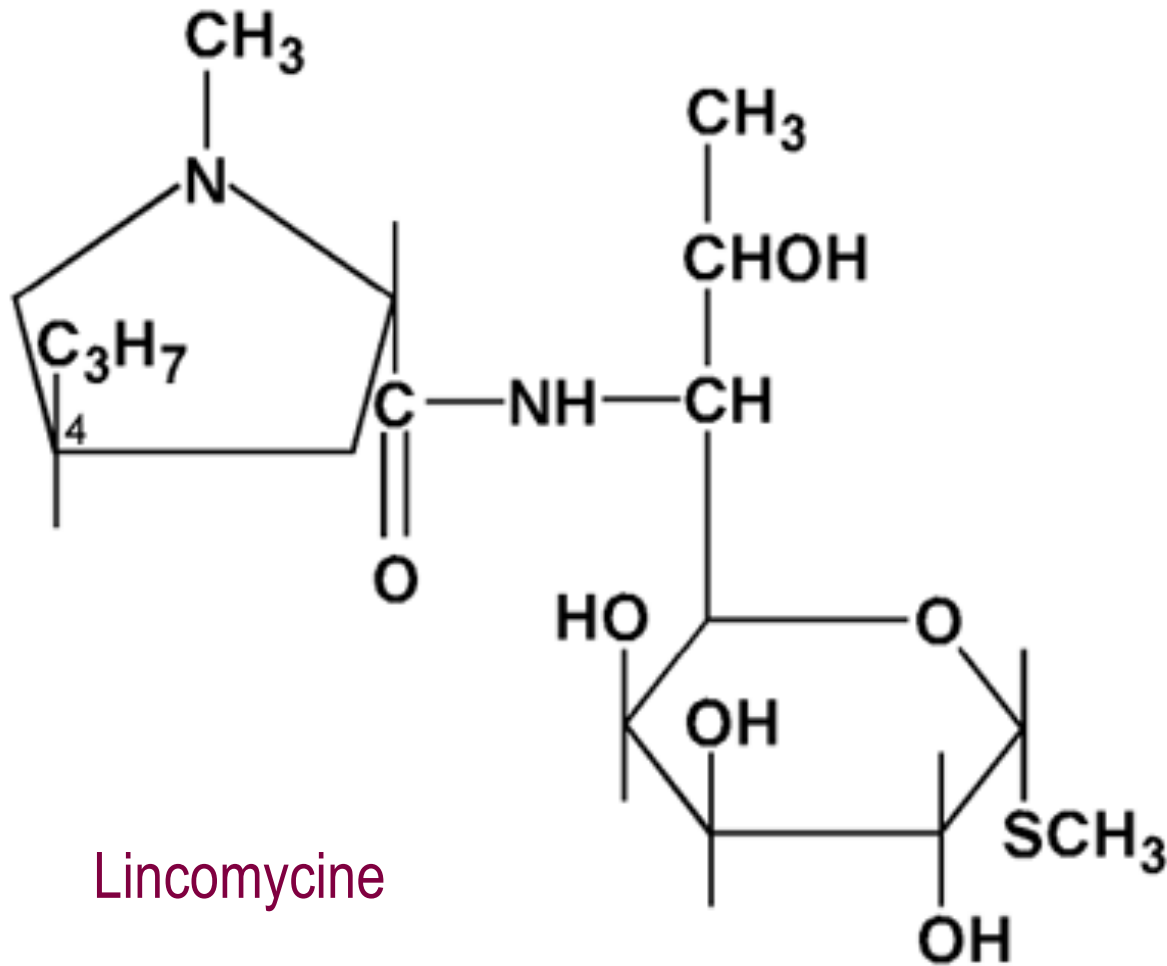
Structure du lipopeptide daptomycine.

Fosfomycine

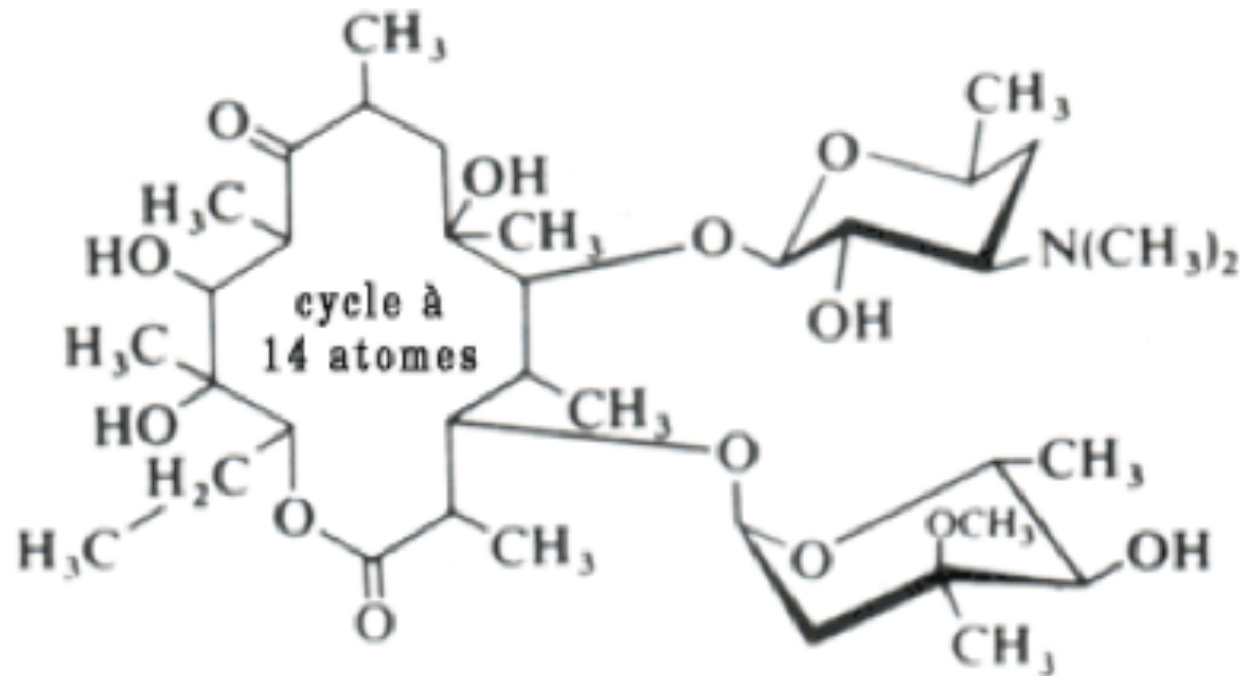


Fosfomycine.

Lincosamides

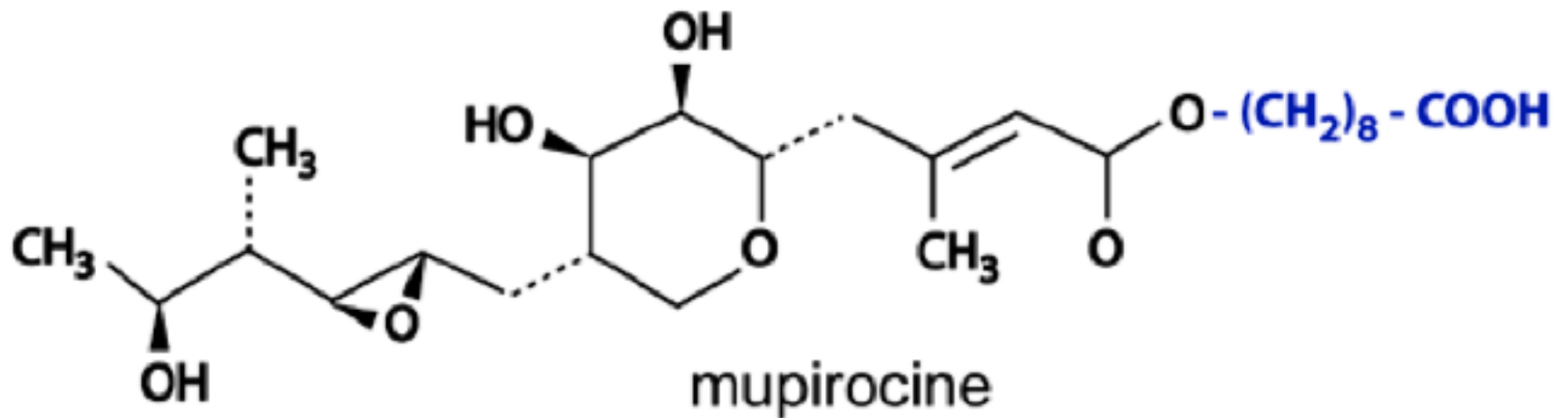


Macrolides



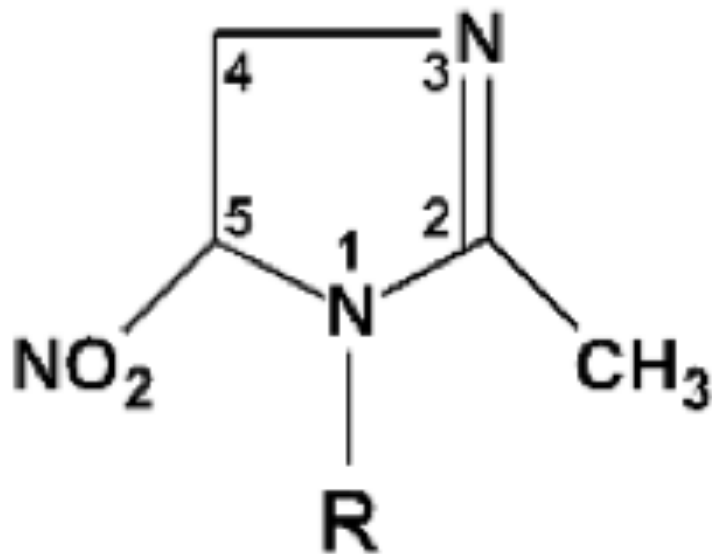
Erythromycine A

Mupirocine

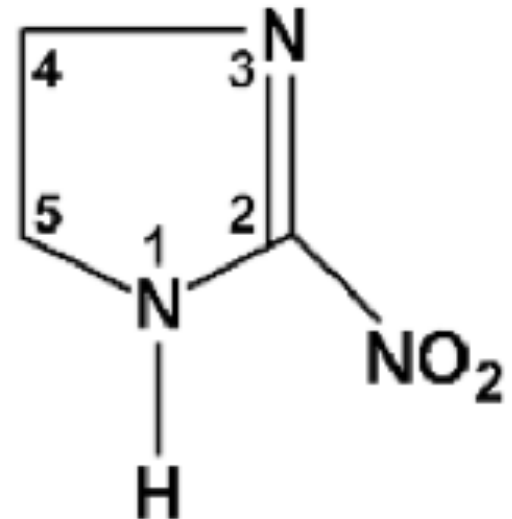


Structure de la mupirocine.

Nitro-Imidazolés

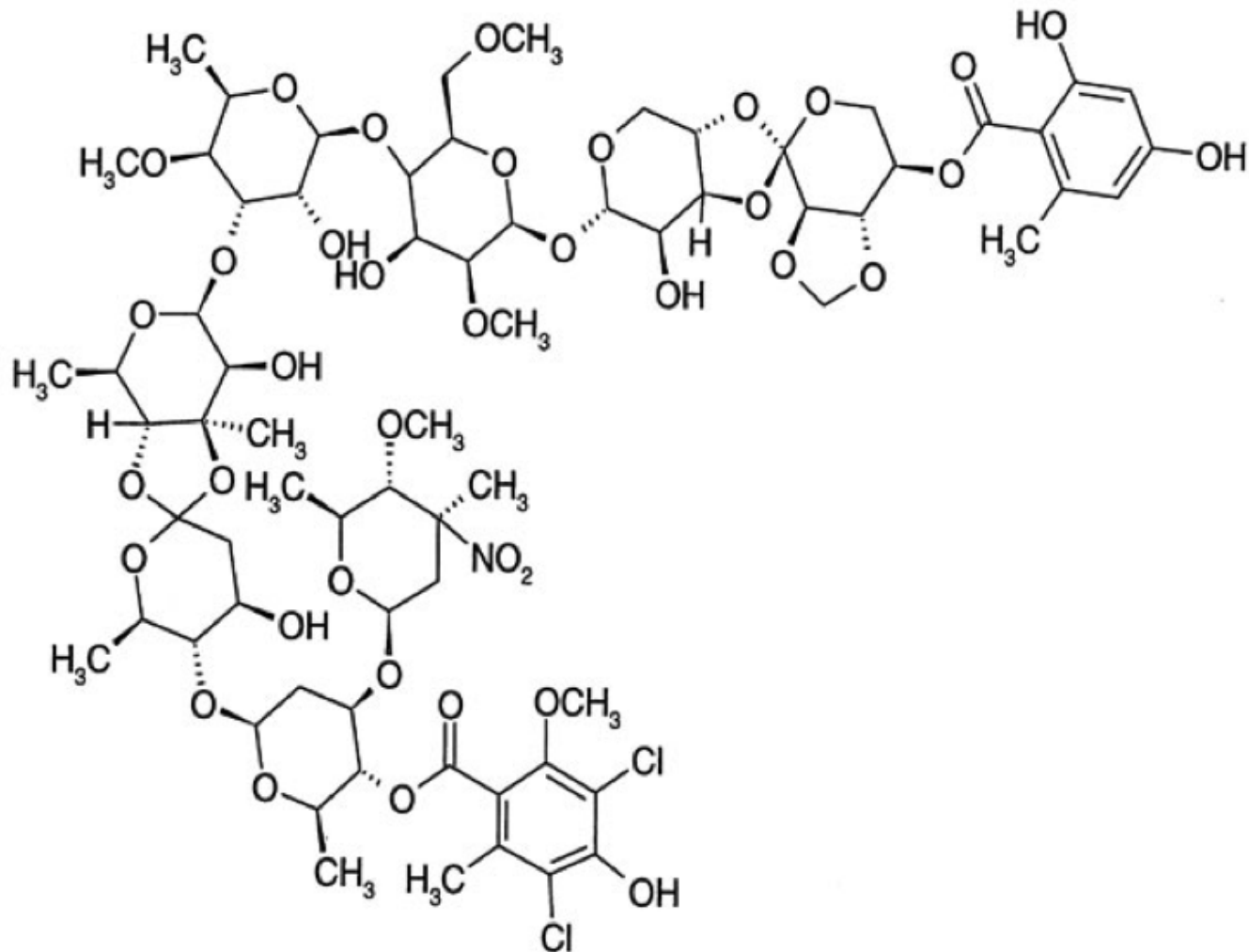


5-nitro-imidazoles



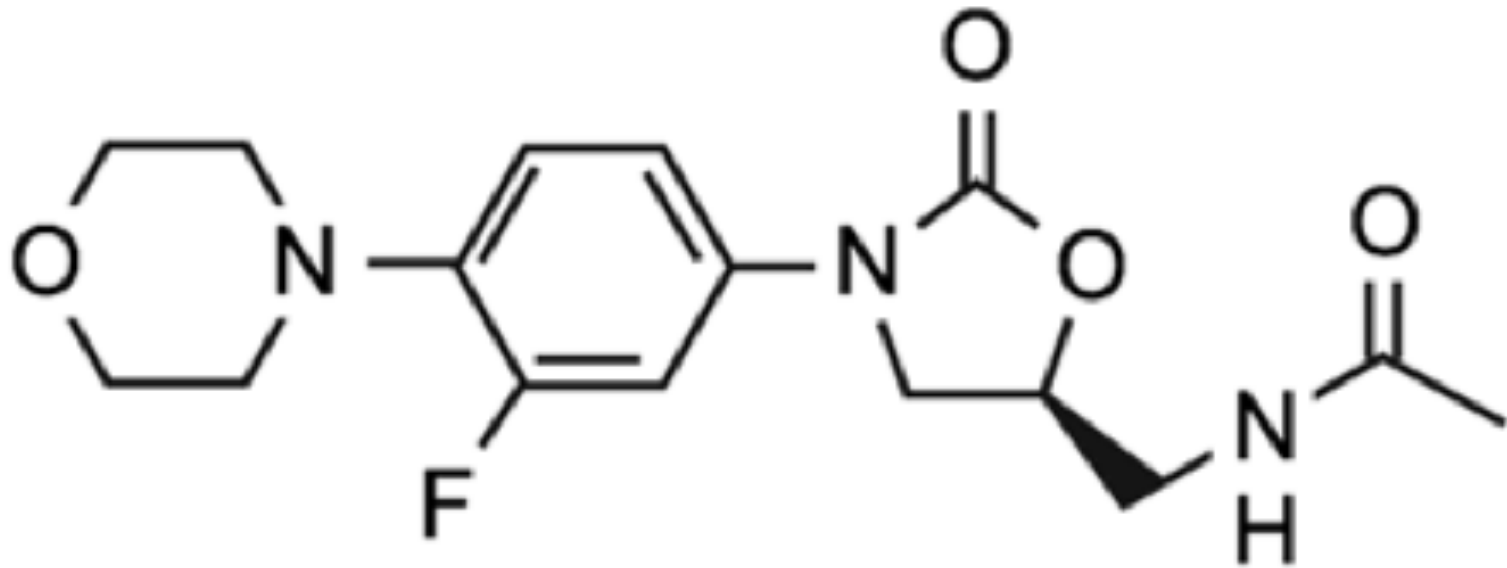
2-nitro-imidazole
(azomycine)

Oligosaccharides



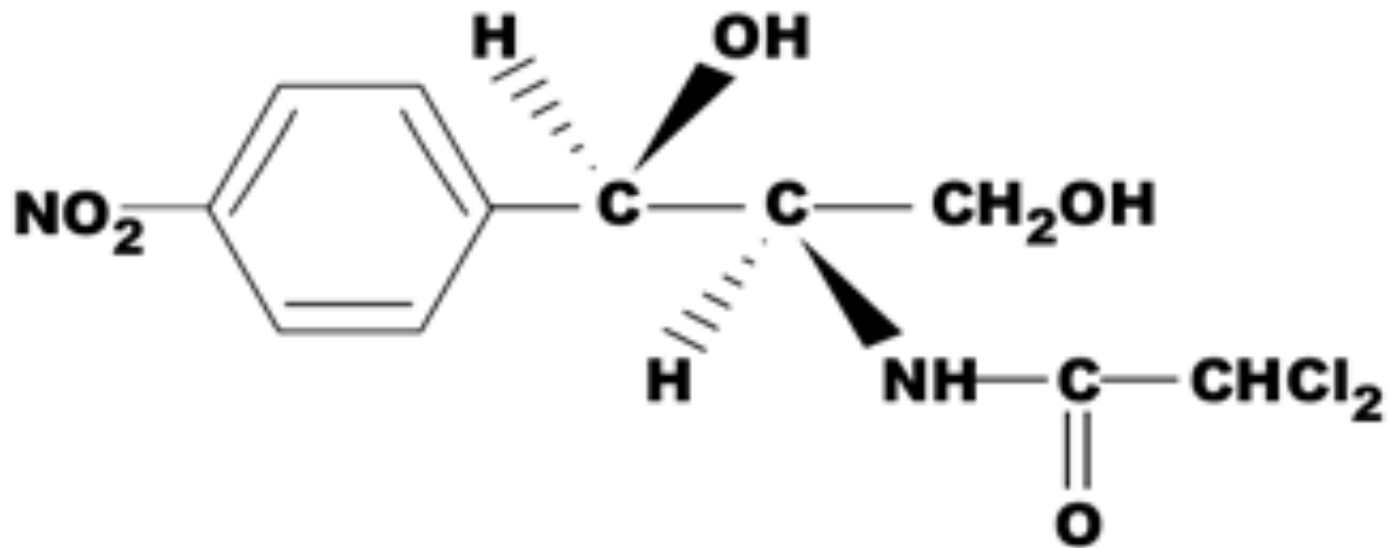
Structure de l'evernimicine.

Oxazolidinones



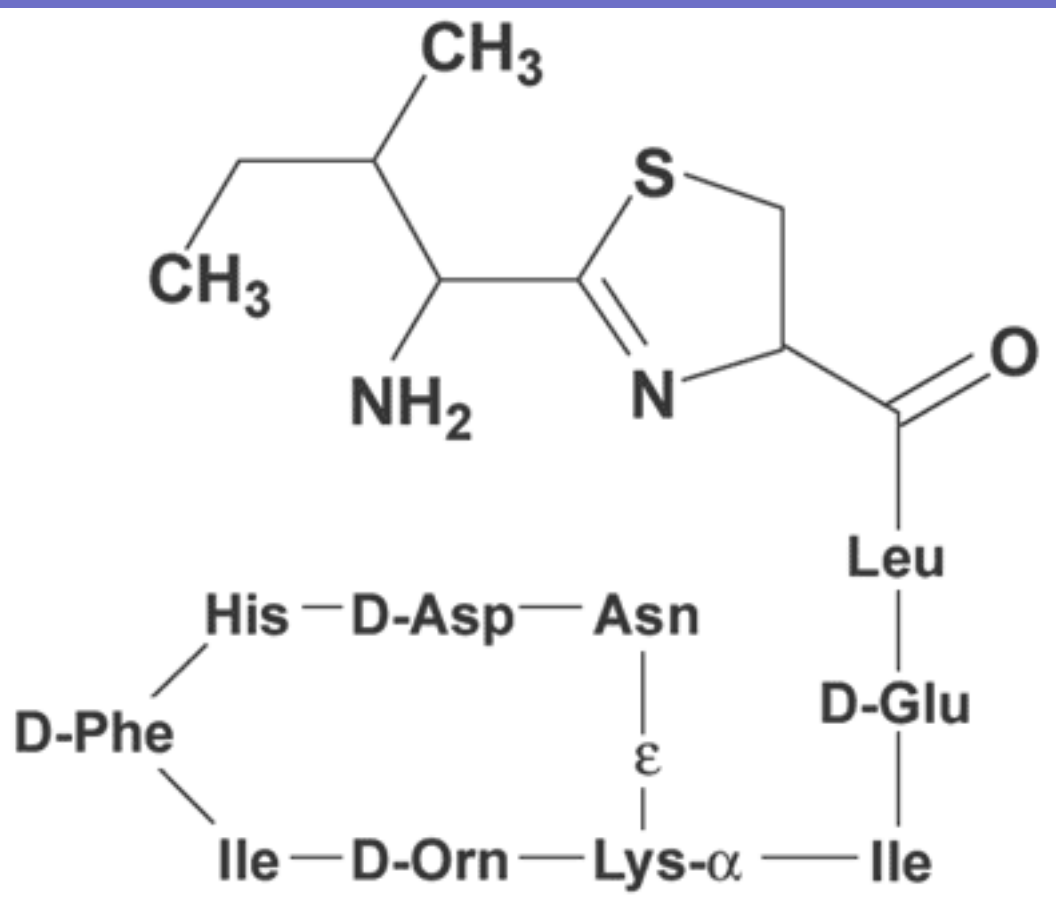
Structure du Linezolid

Phénicolés



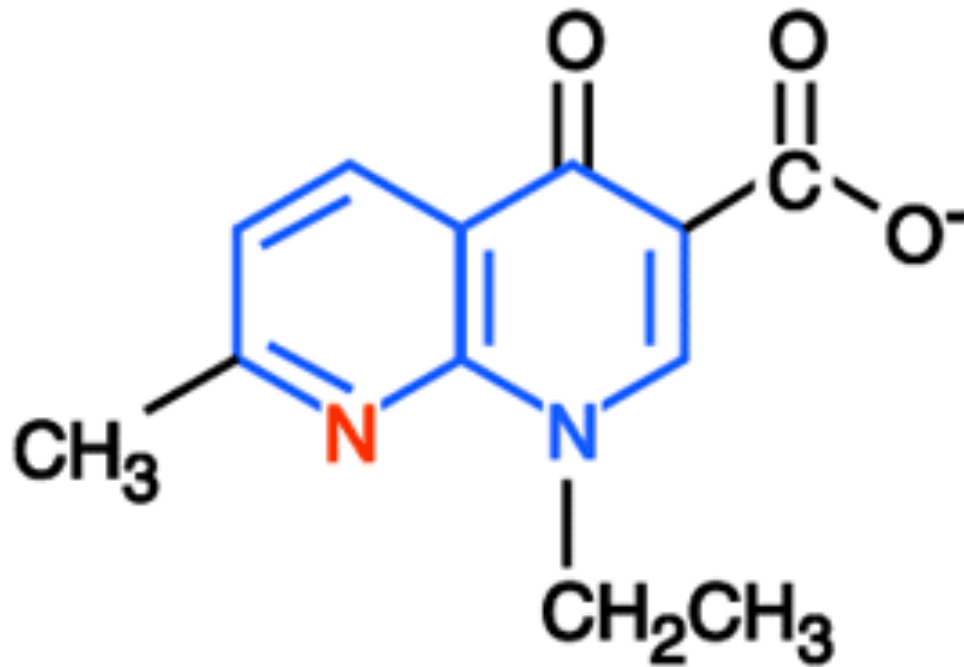
Chloramphénicol (masse moléculaire : 323,1)

Polypeptides



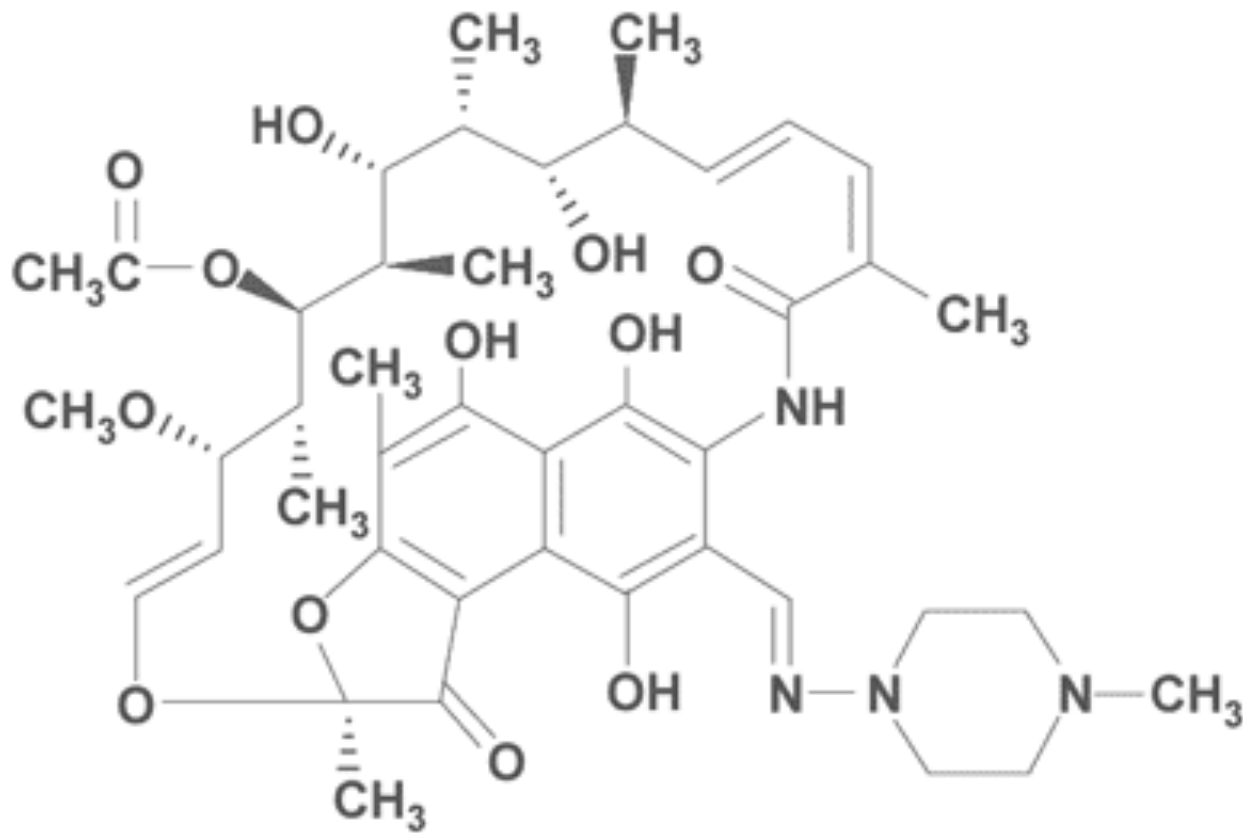
Bacitracine A

Quinolones



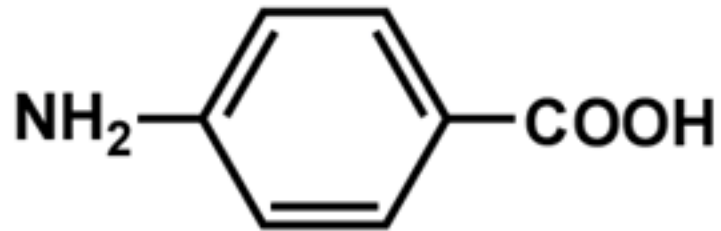
acide nalidixique

Rifamycines



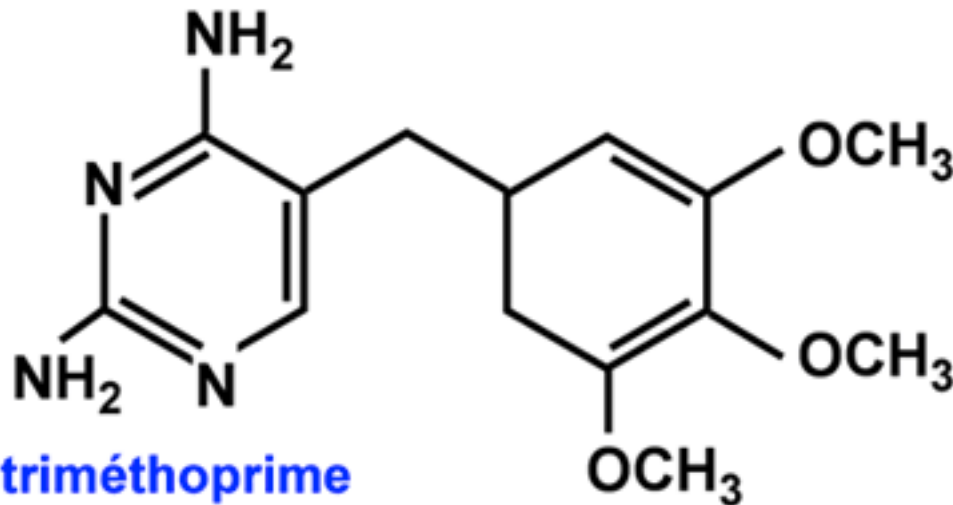
Rifampicine

Sulfamides et Diaminopyridines



acide para-aminobenzoïque

PABA

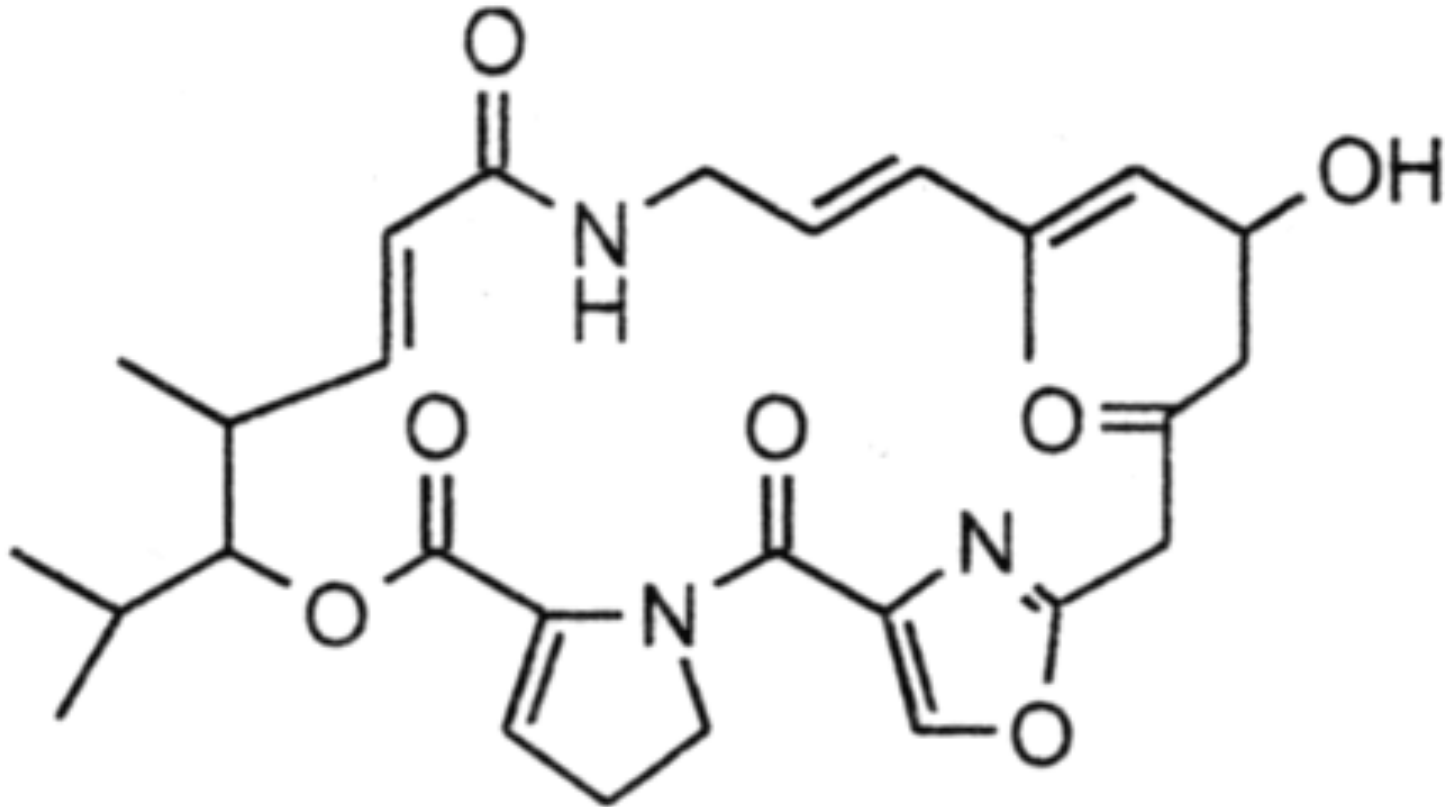


triméthoprim

Sulfamides

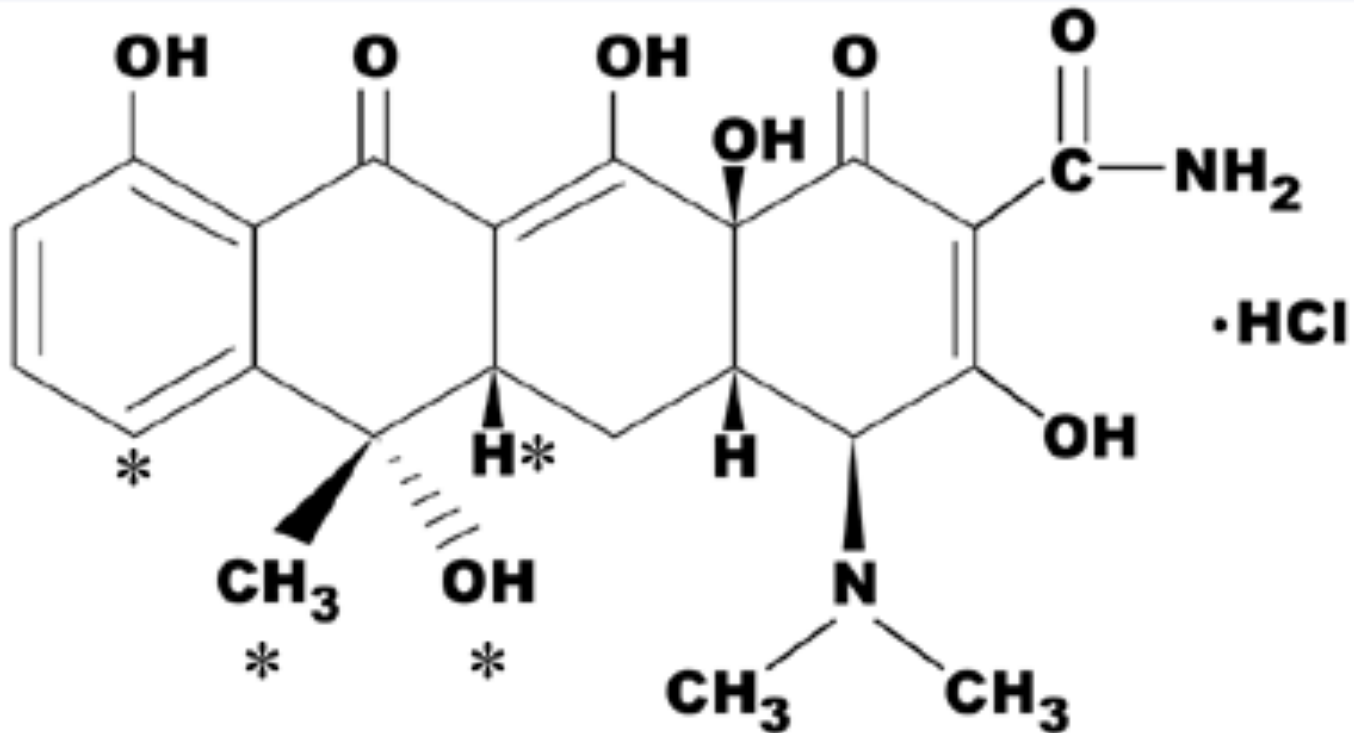
Daniel Bovet, prix Nobel de médecine 1957, raconte, dans un ouvrage autobiographique, la découverte de l'action antibactérienne des sulfamides par Jacques et Thérèse Tréfouël, Federico Nitti et lui-même à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de chimie thérapeutique dirigé par Ernest Fourneau. Il rappelle que si Domagk a été couronné en 1939 par le prix Nobel pour sa découverte de l'action du Prontosil (sulfamidochrysoïdine) sur les maladies à streptocoques, ce sont les Tréfouël et leurs collaborateurs du laboratoire de chimie thérapeutique de Fourneau qui ont, les premiers, en 1935, isolé l'agent actif incolore du Prontosil, le 1162 F (p-aminophényl-sulfamide), renversant l'axe des recherches, qui ne s'étaient appliquées jusqu'alors qu'aux propriétés colorantes, et ouvrant ainsi effectivement la voie à la sulfamidothérapie.

Synergistines (ou streptogramines)



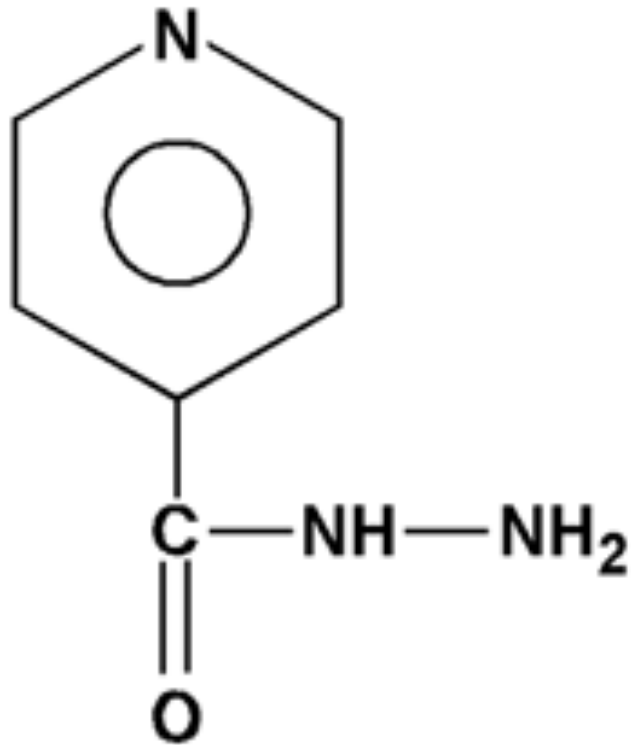
Structure des streptogramines du groupe A

Tétracyclines



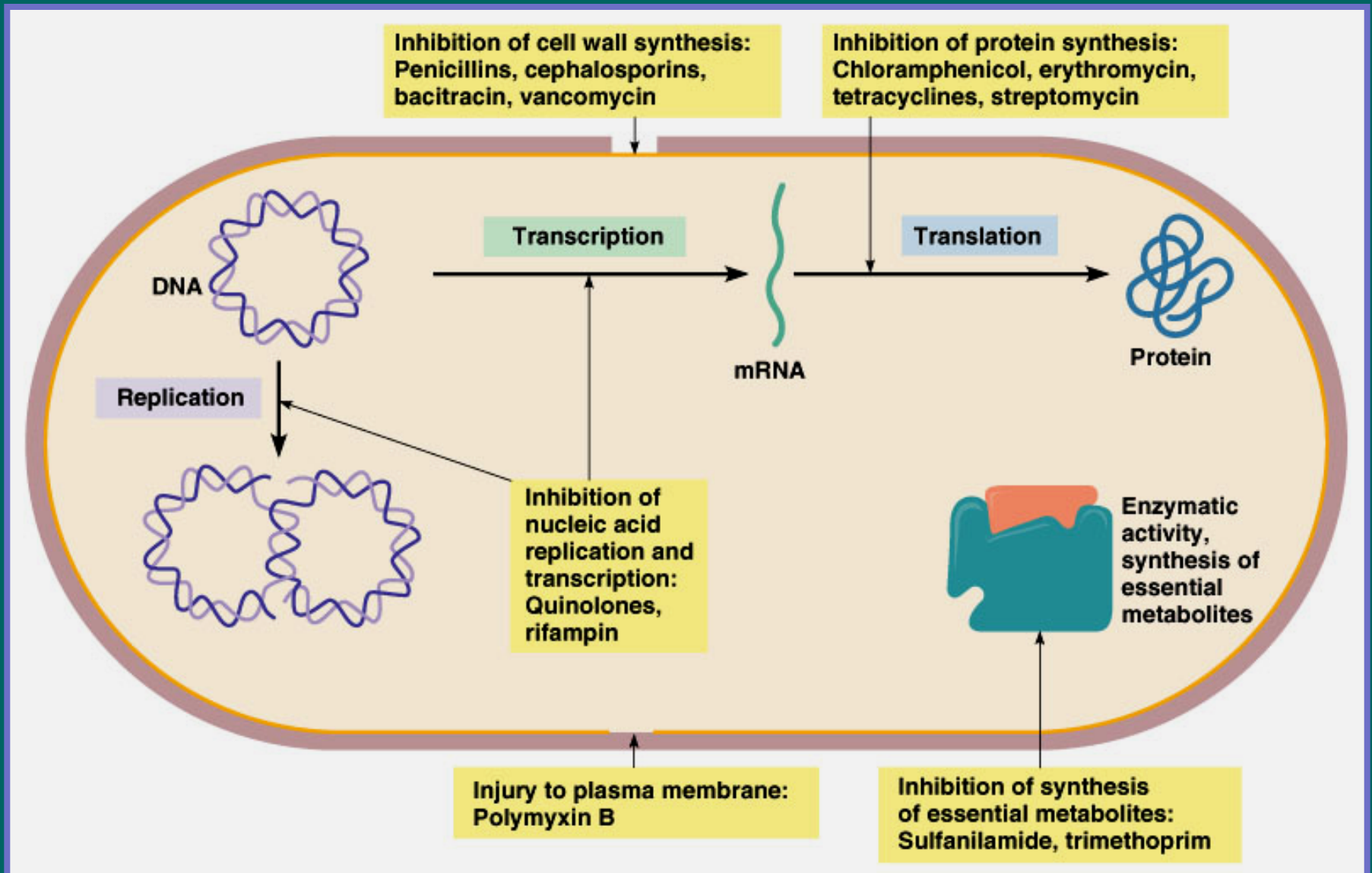
Tétracycline hydrochlorure (masse moléculaire : 480,9)

Isoniazide

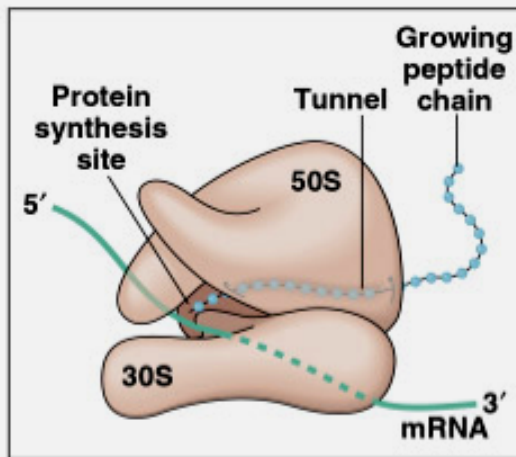


Isoniazide

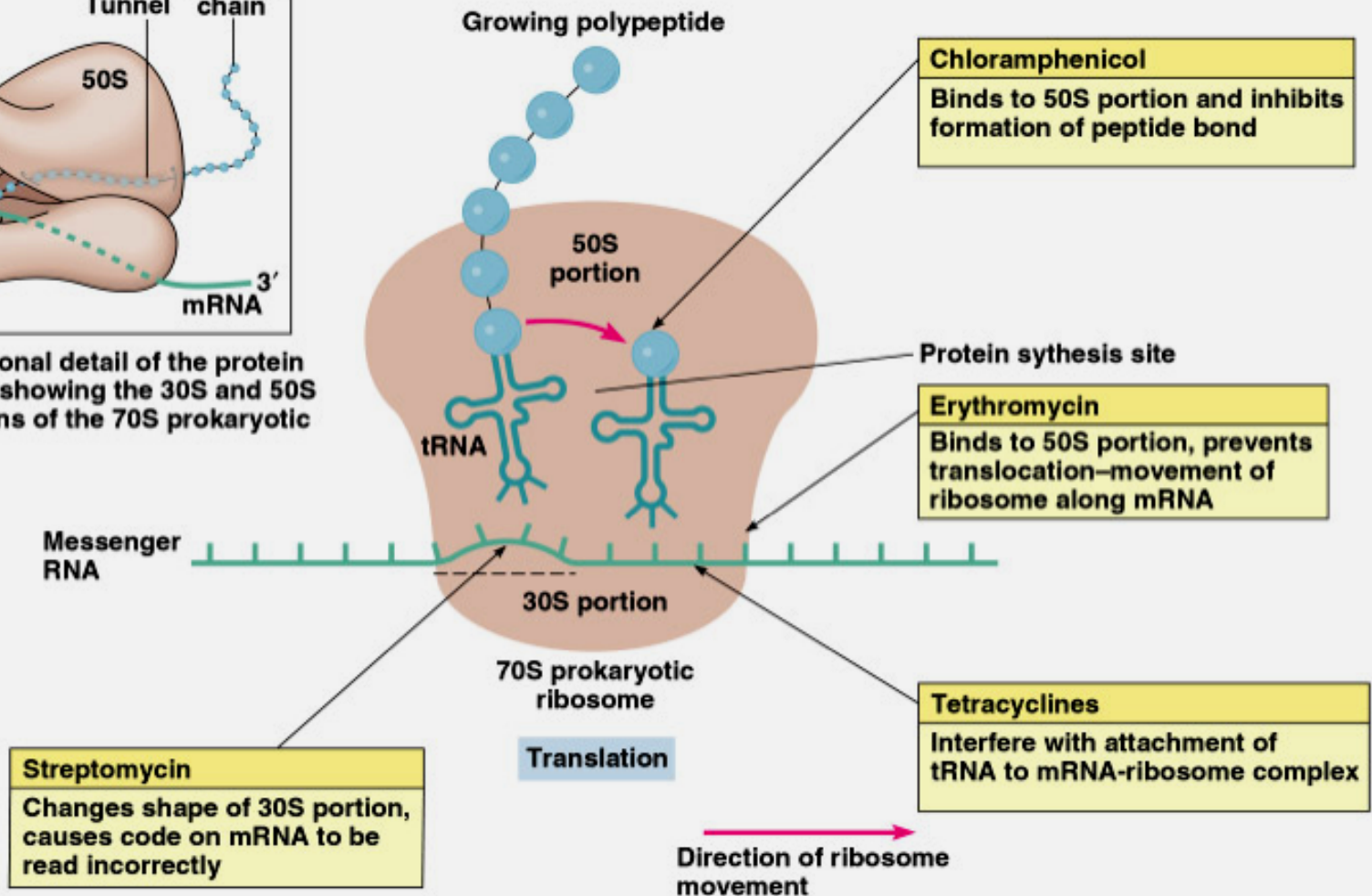
Mode d'action



Mode d'action



(a) Three-dimensional detail of the protein synthesis site showing the 30S and 50S subunit portions of the 70S prokaryotic ribosome.



(b) In the diagram the black arrows indicate the different points at which chloramphenicol, erythromycin, the tetracyclines, and streptomycin exert their activities.

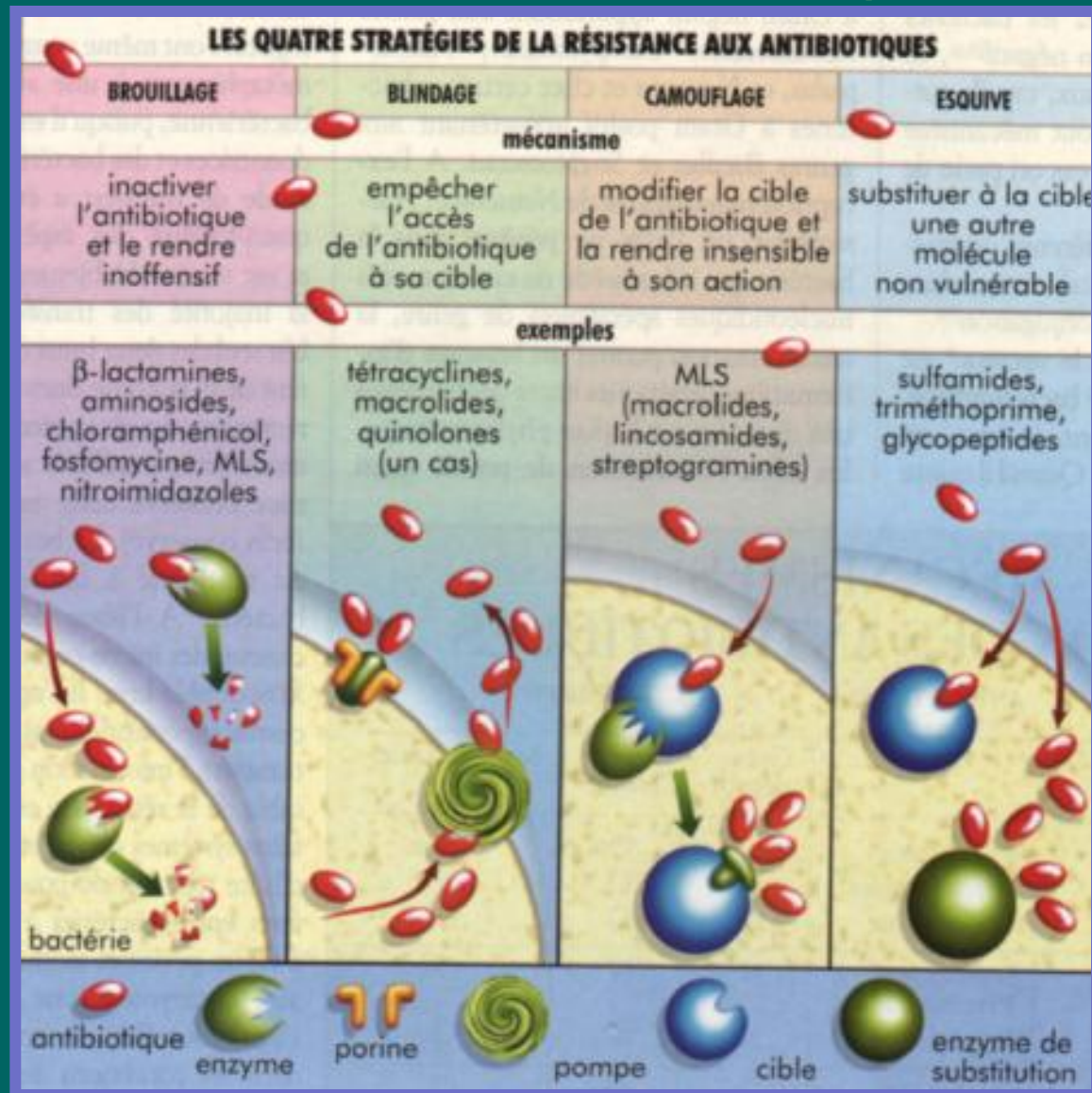
La pénicilline et les antibiotiques

Résistance acquise



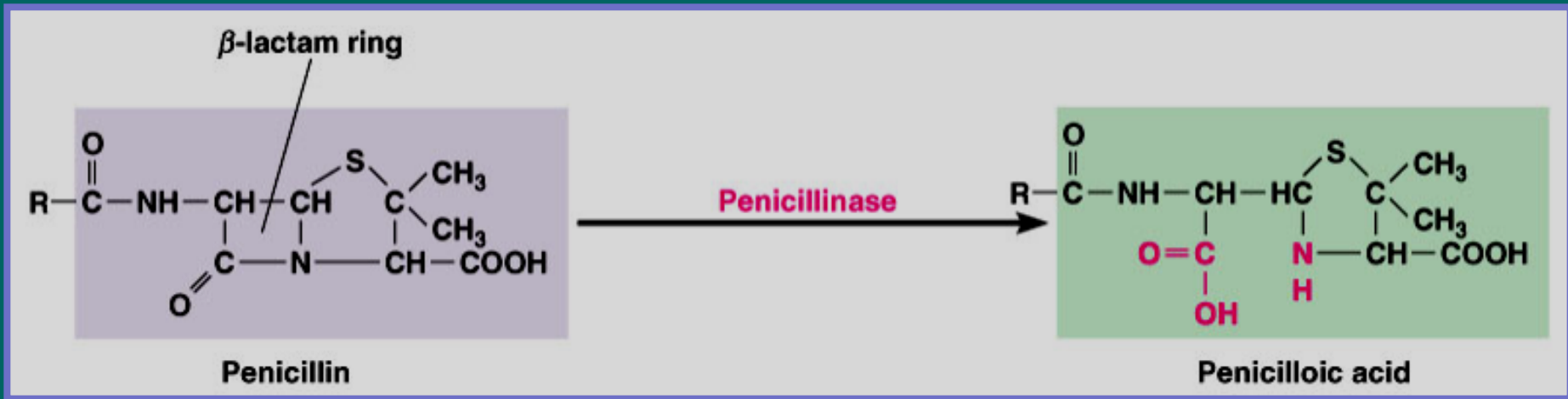
La pénicilline et les antibiotiques

Résistance aux antibiotiques

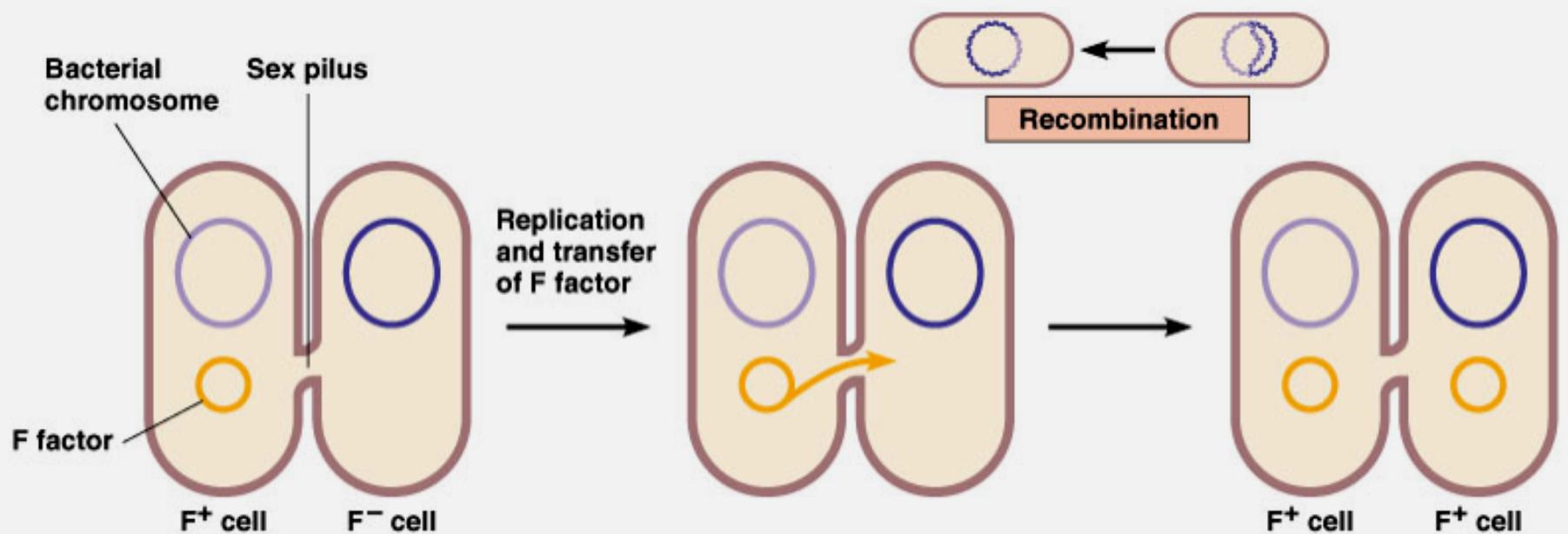


La pénicilline et les antibiotiques

Résistance aux antibiotiques

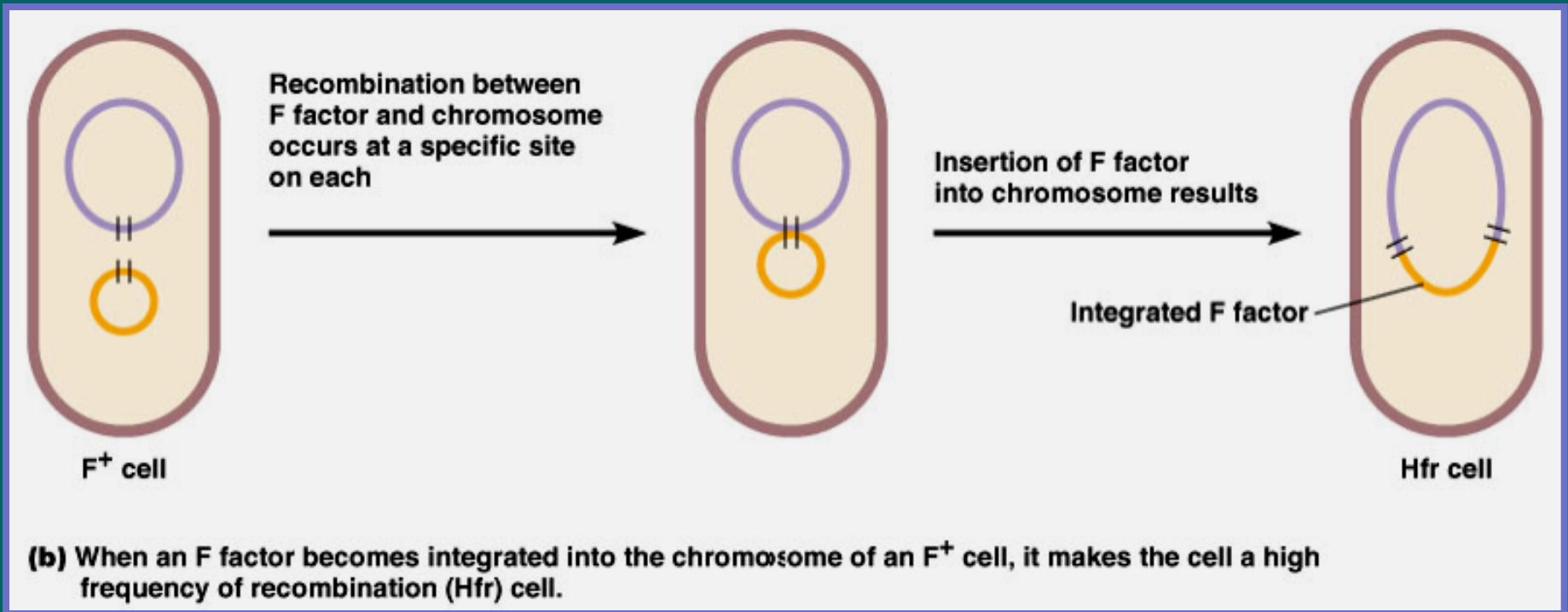


Conjugaison

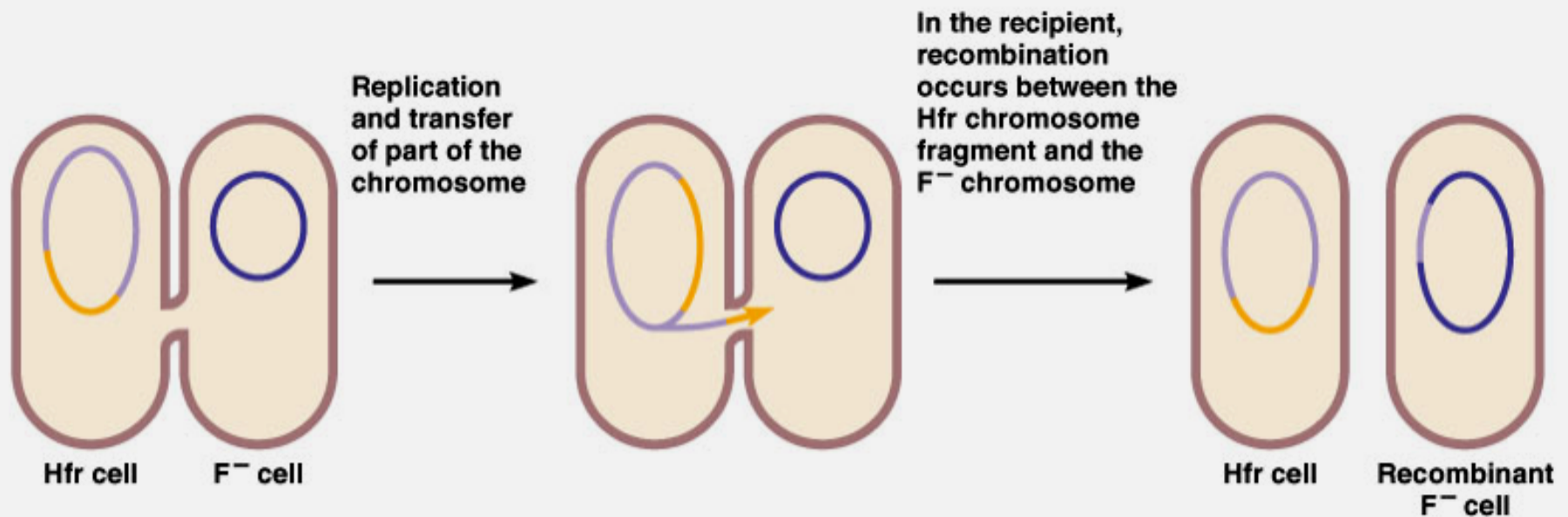


(a) When an F factor (a plasmid) is transferred from a donor (F^+) to a recipient (F^-), the F^- cell is converted into an F^+ cell.

Recombinaison



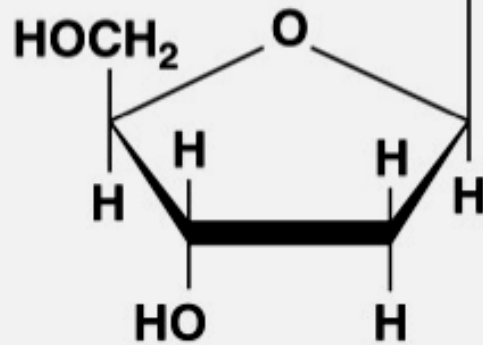
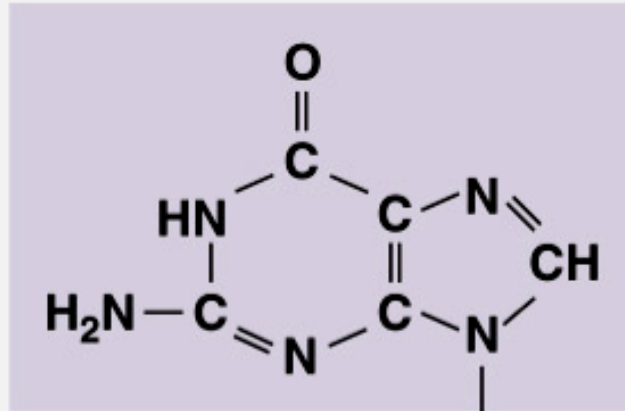
ADN recombinant



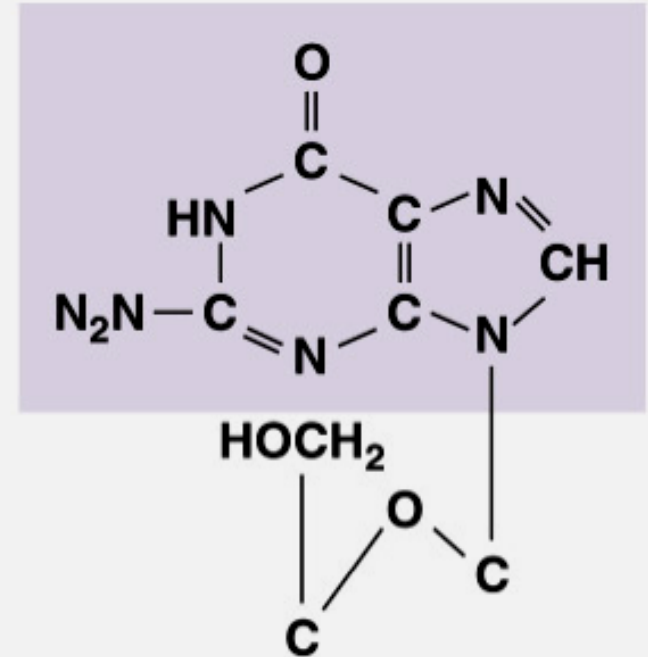
(c) When an Hfr donor passes a portion of its chromosome into an F⁻ recipient, a recombinant F⁻ cell results.

L'antiviral - Acyclovir

Guanine



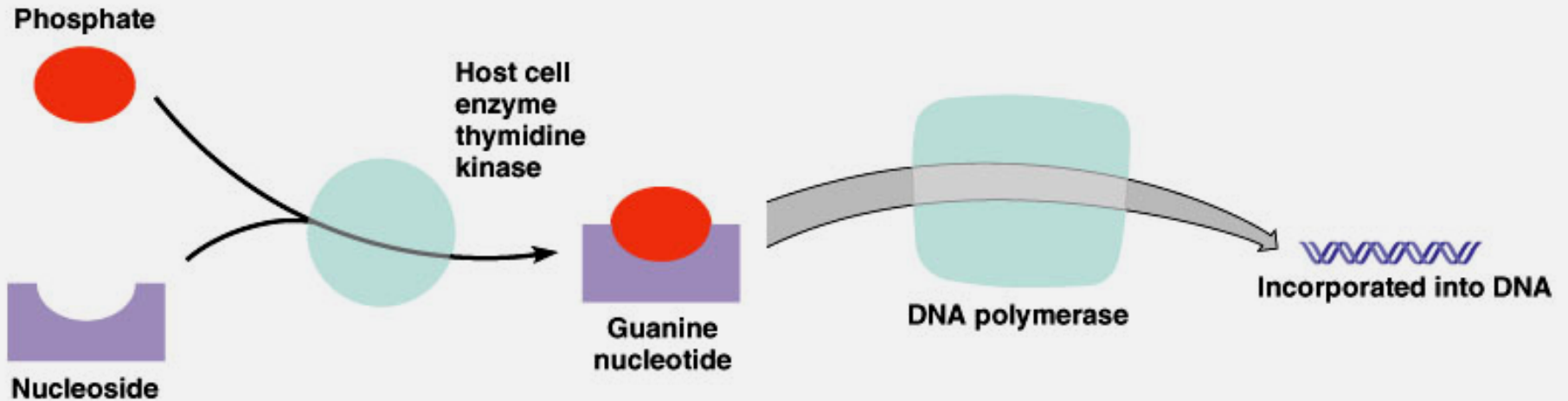
Deoxyguanosine



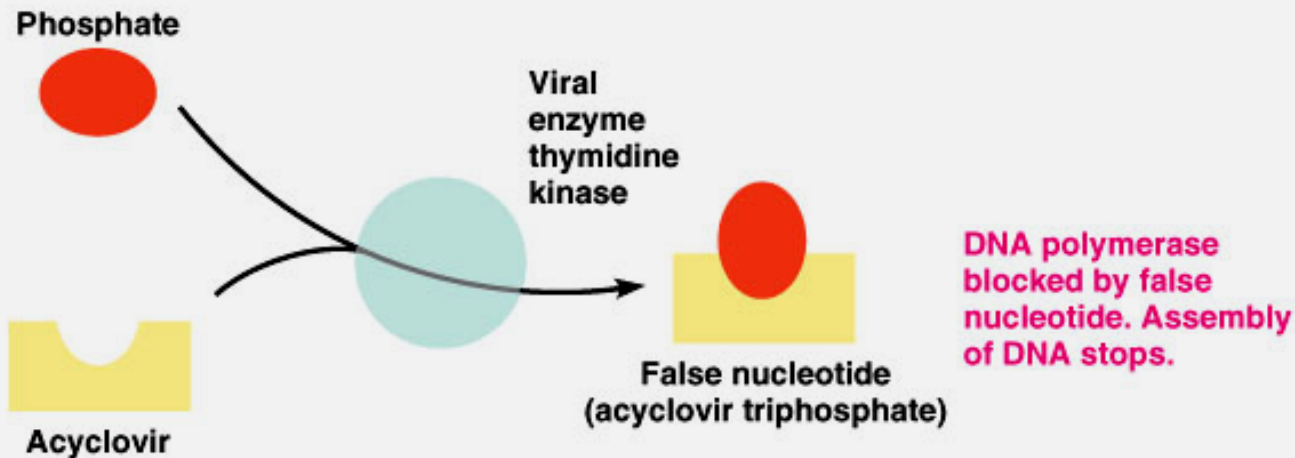
Acyclovir

(a) Structural resemblance between acyclovir and guanine-containing nucleoside

Mode d'action



(b) Synthesis of normal viral DNA guanine nucleotide



(c) Synthesis of false viral DNA nucleotide with acyclovir

MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

fin

