

Sémiologie biologique



FACULTÉ
D'ODONTOLOGIE
Université de Montpellier

Mode d'action des Antibiotiques

Mécanismes de Résistance

Novembre 2025

Pierre-Yves COLLART DUTILLEUL





- **Objectifs du cours :**
- **Connaitre les différentes cibles pour attaquer les bactéries**
- **Comprendre les « stratégies » de résistance des bactéries**



**FACULTÉ
D'ODONTOLOGIE**
Université de Montpellier



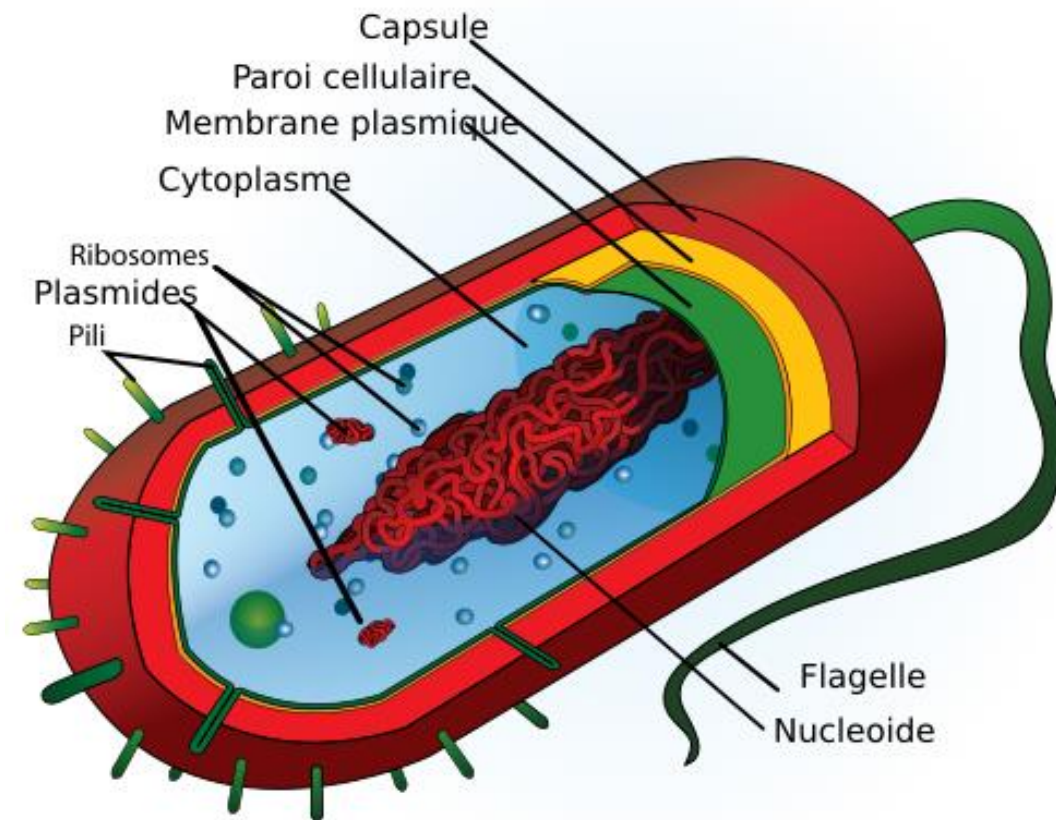
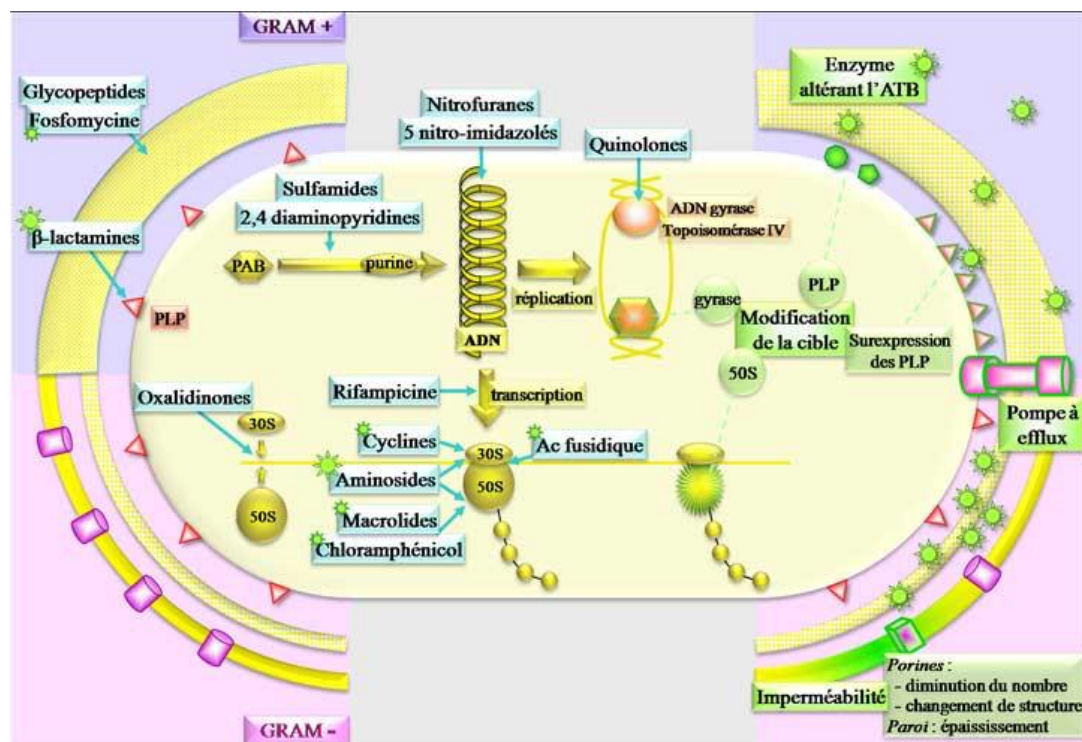
Introduction - Généralités

Antibiotiques : Agents antibactériens naturels d'origine biologique et/ou synthétiques et/ou semi-synthétiques

But: empêcher la multiplication des bactéries (**bactériostatique**) ou entraîner leur destruction (**bactéricide**) par une action au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie



**FACULTÉ
D'ODONTOLOGIE**
Université de Montpellier

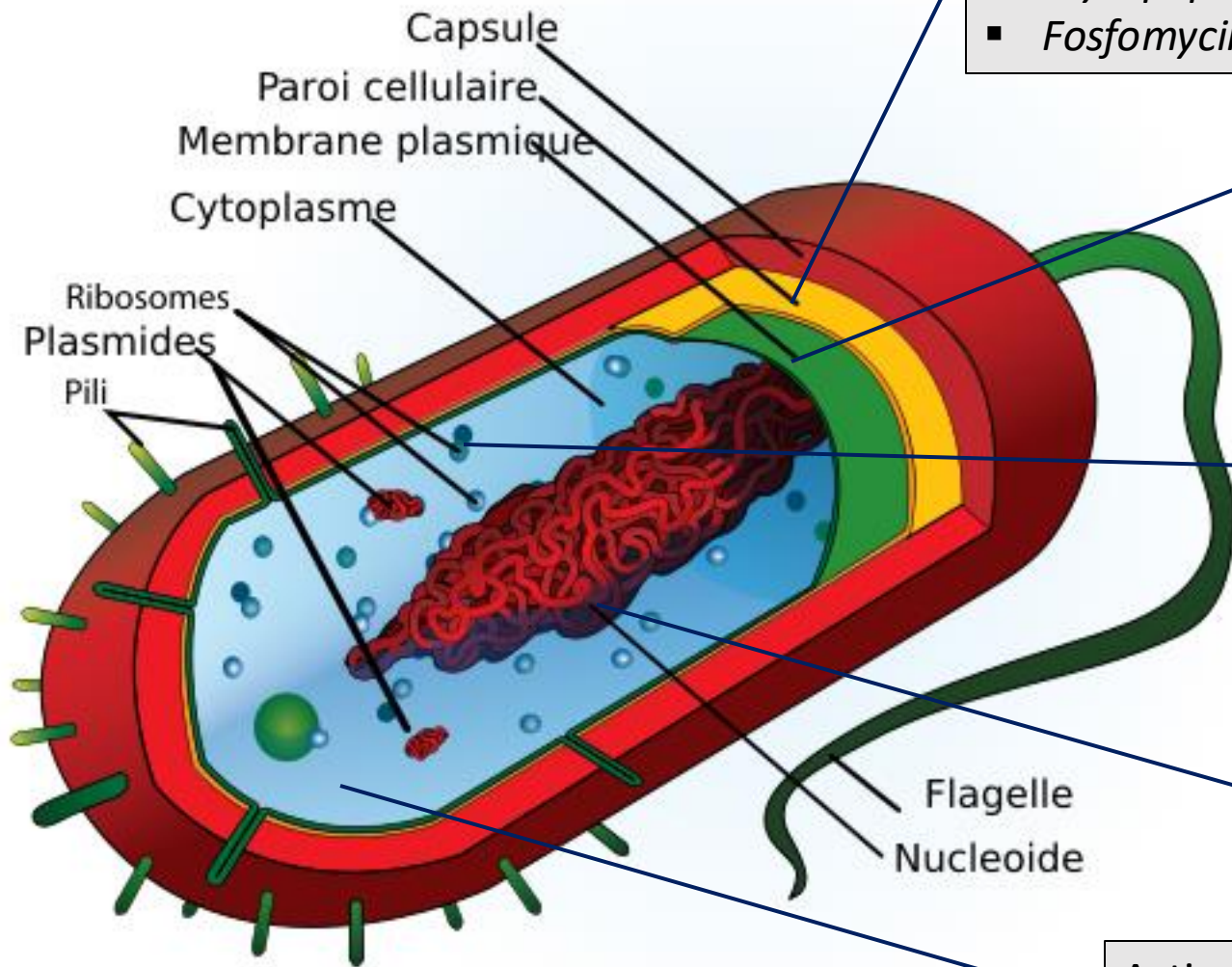


1. Mode d'action des ATB

2 grands lieux d'action : La paroi et le cytoplasme

5 modes d'action :

(1) sur la synthèse du peptidoglycane		Paroi
(2) altération de la membrane		
(3) sur la synthèse des protéines		Cytoplasme
(4) sur la synthèse des acides nucléiques		
(5) sur le métabolisme intermédiaire		



Inhibition de synthèse de la paroi (Peptidoglycane)

- *Beta-lactamines*
- *Glycopeptides*
- *Fosfomycine*

Altération de la Membrane (plasmique)

- *Polymyxines*

Action sur la synthèse des protéines

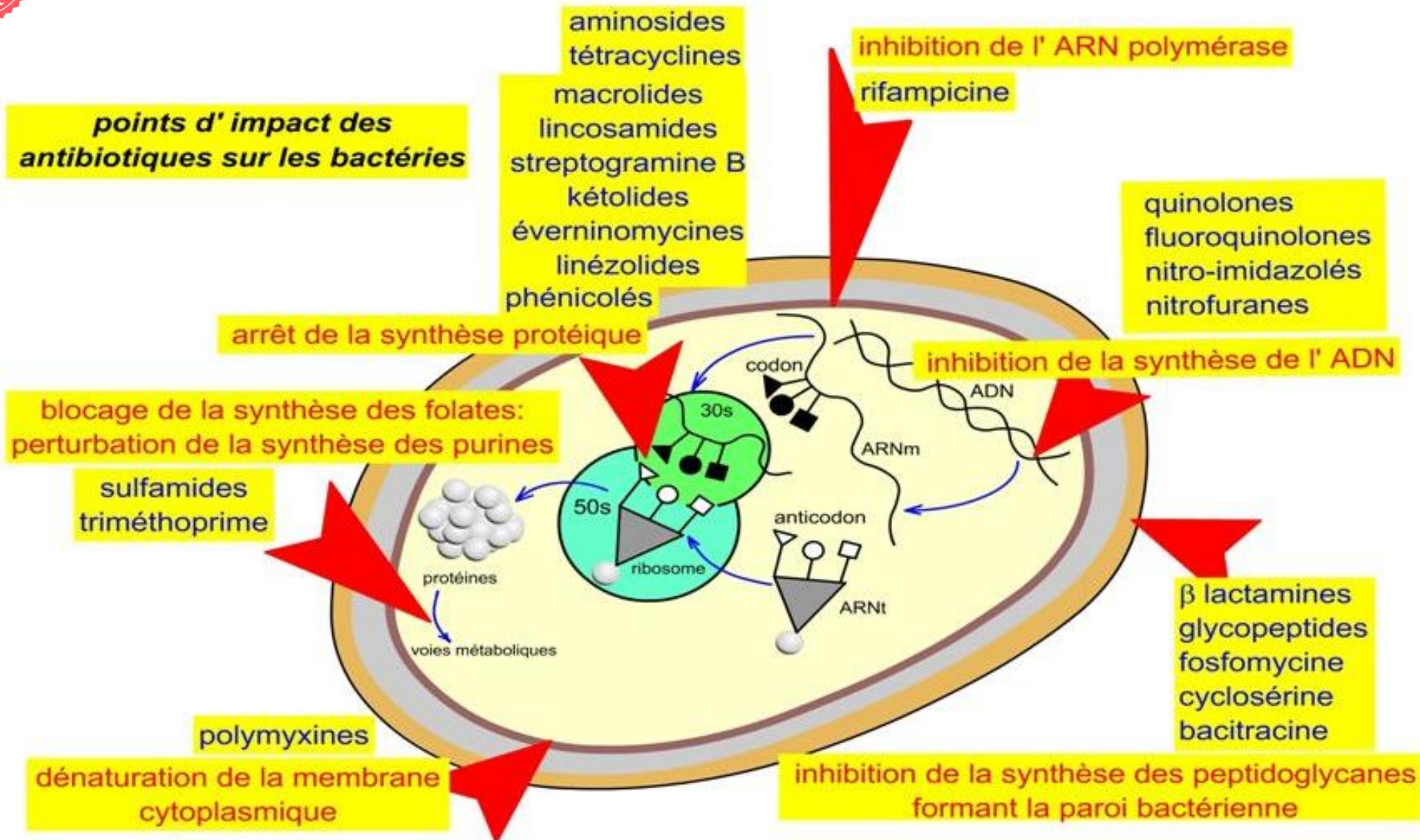
- *Macrolides*
- *Aminosides*
- *Chloramphénicol*
- *Tétracyclines*

Action sur la synthèse des acides nucléiques (ADN)

- *Quinolones / Fluoroquinolones*
- *Rifampicine*
- *Nitro-imidazolés*

Action sur le métabolisme intermédiaire

- *Cotrimoxazole*



1.1 Inhibition de la synthèse du peptidoglycane

β -Lactamines (*Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam*)

Modes d'action:

- Fixation aux PLP « Protéines Liant la Pénicilline » = transpeptidase de la membrane cytoplasmique impliquées dans l'assemblage du peptidoglycane

=> Inhibition de la formation du Peptidoglycane

- Activation des autolysines => Action lytique

Bactéricide

Glycopeptides (*Vancomycine, Teicoplanine*)

Mode d'action : Inhibition (précoce) de la synthèse du peptidoglycane

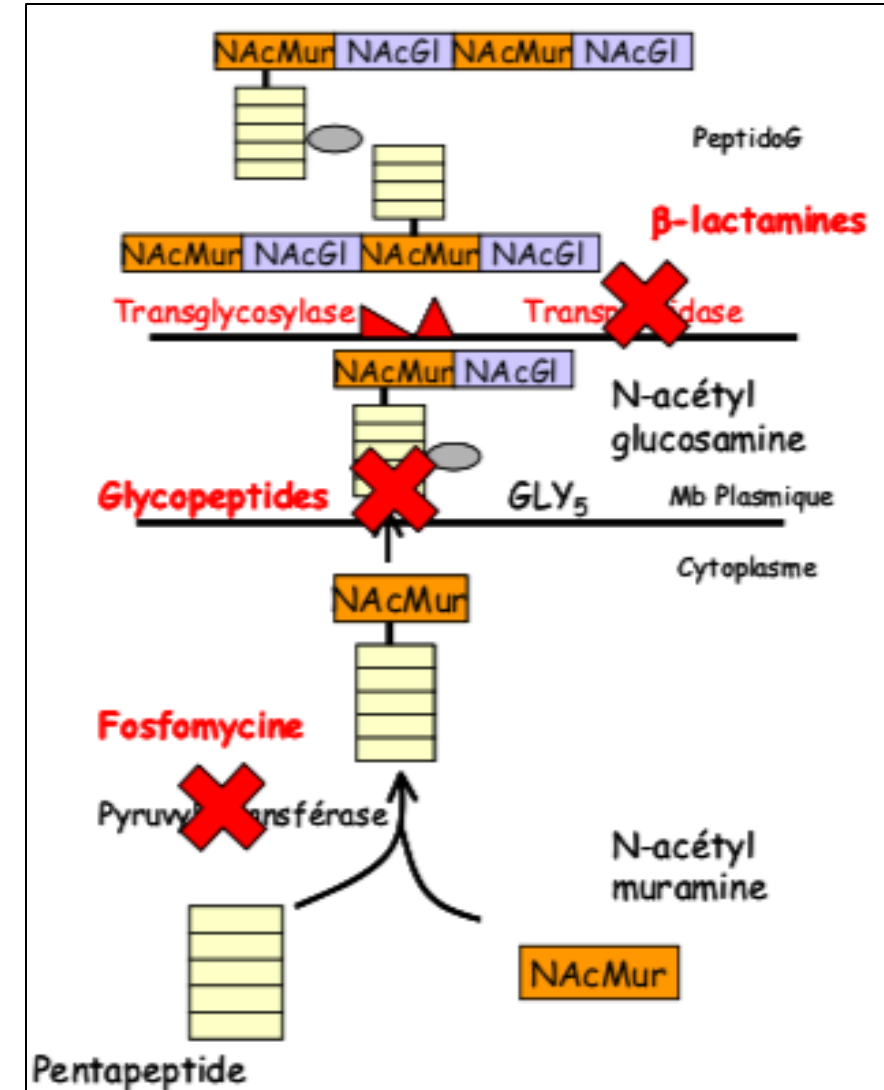
Blocage de polymérisation de NAM-NAG (Ac. N Muramique et N Acetyl Glucosamine)

Bactéricide

Fosfomycine

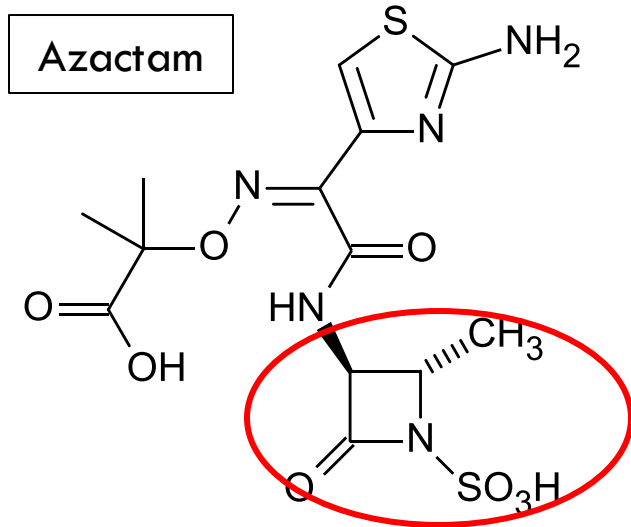
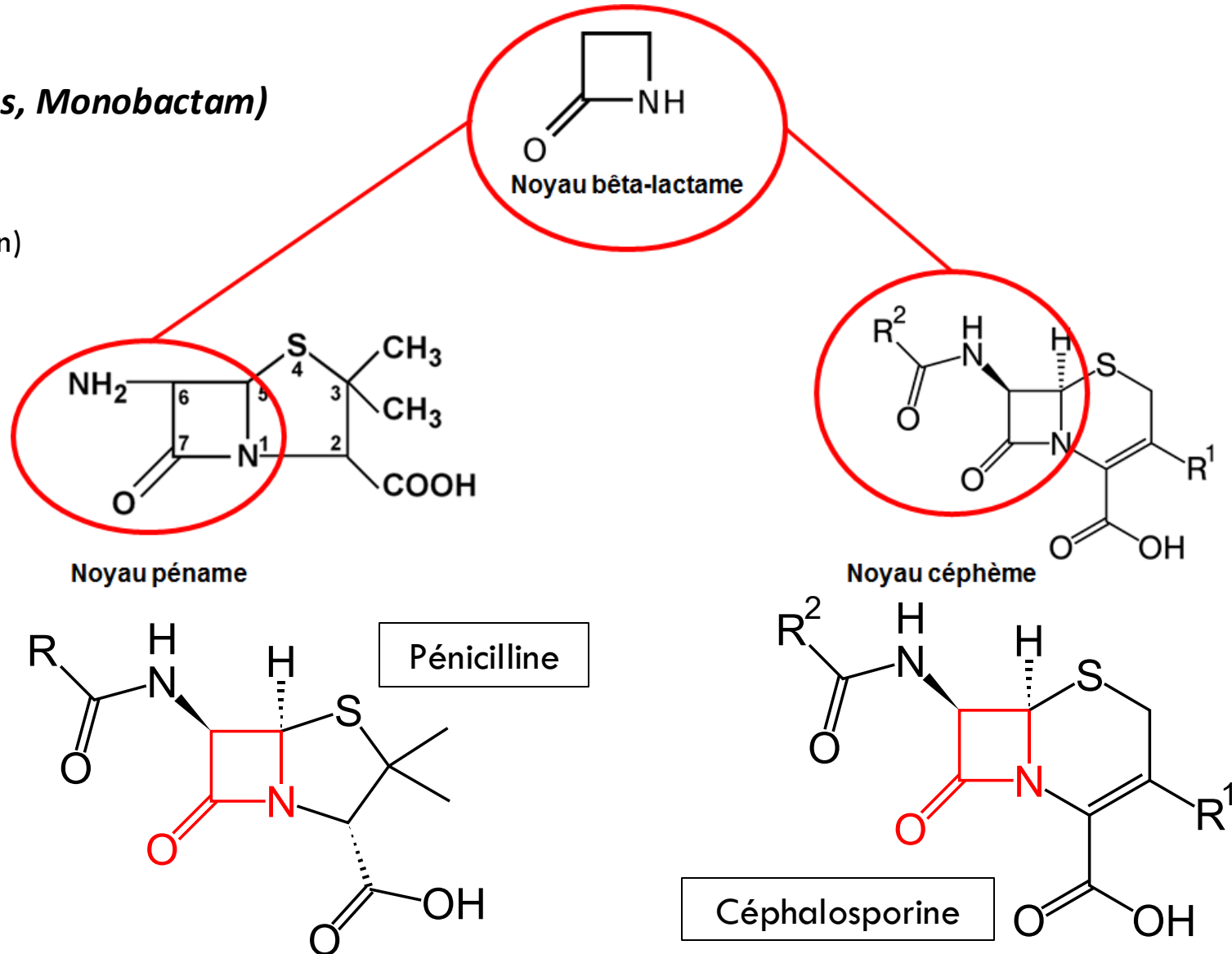
Mode d'action : sur la Pyruvate-N-acétylglucosamine-Transférase (enzyme permettant de constituer les précurseurs du PG)

Bactéricide



β -Lactamines (*Pénicillines, Céphalosporines, Monobactam*)

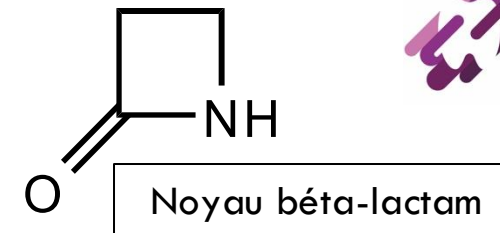
- les penams : pénicillines, carbapenems, clavams
- les cephems : céphalosporines (1e, 2e, 3e génération)
- les monobactams : azactam (seule molécule)





1. Mode d'action des ATB

1.1 Inhibition Peptidoglycane (Paroi)

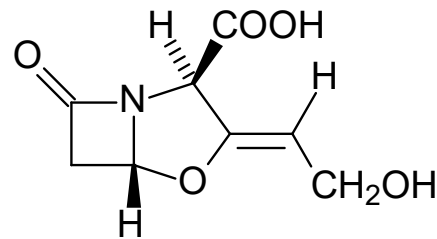


β-Lactamines (*Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam*)

❖ PENICILLINES

PÉNICILLINES	Pénicillines du groupe A	<i>Amoxicilline</i> <i>Amoxicilline + Acide clavulanique</i> <i>Ampicilline</i> <i>Ampicilline + Sulbactam</i>
	Pénicillines du groupe G ET V	<i>Benzathine benzylpenicilline</i> <i>Benzathine pénicilline (forme long retard)</i> <i>Benzathine phenoxymethylpenicilline</i> <i>Pénicillines G = benzylpénicilline sodique</i> <i>Pénicilline V</i>
	Pénicillines du groupe M	<i>Cloxacilline</i> <i>Oxacilline</i>
	Carboxypénicillines	<i>Ticarcilline</i> <i>Ticarcilline + Acide clavulanique</i>
	Uréidopénicillines	<i>Pipéracilline</i> <i>Pipéracilline + Tazobactam</i>
	Aminidopénicillines	<i>Pivmécillinam</i>
	Témocilline	<i>Témocilline</i>

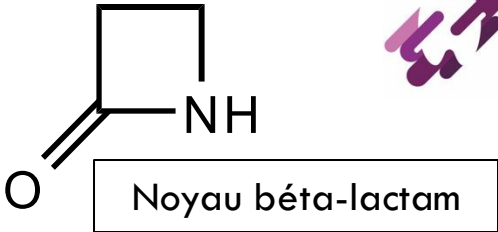
Rmq: inhibiteur des bêta-lactamases:
Oxapénam = Acide Clavulanique





1. Mode d'action des ATB

1.1 Inhibition Peptidoglycane (Paroi)



β-Lactamines (*Pénicillines, Céphalosporines, Carbapénèmes, Monobactam*)

❖ CEPHALOSPORINES

CÉPHALOSPORINES	Céphalosporines de 1 ^{ère} génération (C1G)		Céfaclor Céfadroxil Céfalexine Céfalotine Céfazoline Céfradine
	Céphalosporines de 2 ^{ème} génération (C2G)		Céfamandole Céfoxitine Céfuroxime sodique Céfuroxime axétil
	Céphalosporines de 3 ^{ème} génération (C3G)	C3G orales	Céfixime Cefpodoxime proxétil Céfodiam hexétil
		C3G injectables	Céfépime Céfotaxime Cefpirome Ceftazidime Ceftriaxone

1.2 Altération de la membrane (plasmique)

- **Polymyxines**

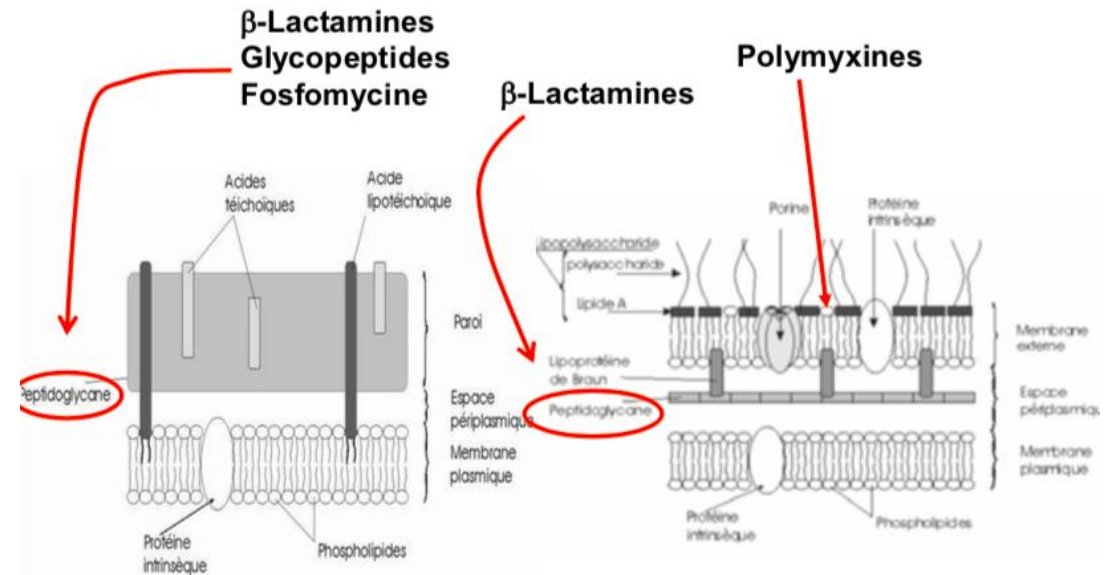
Mode d'action :

- Destruction de la membrane comme un détergent
- >> action sur les phospholipides de la membrane externe >> Membrane perméable

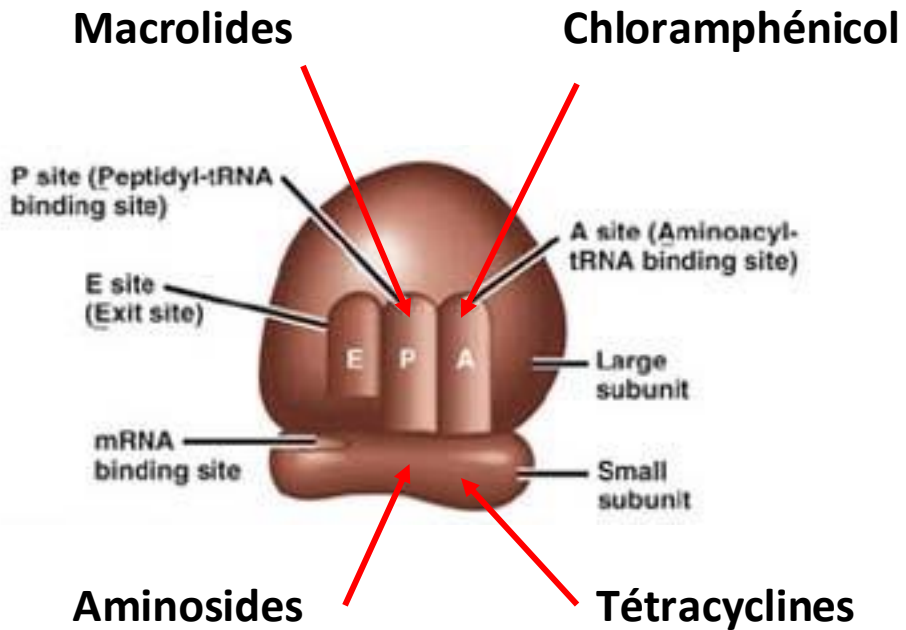
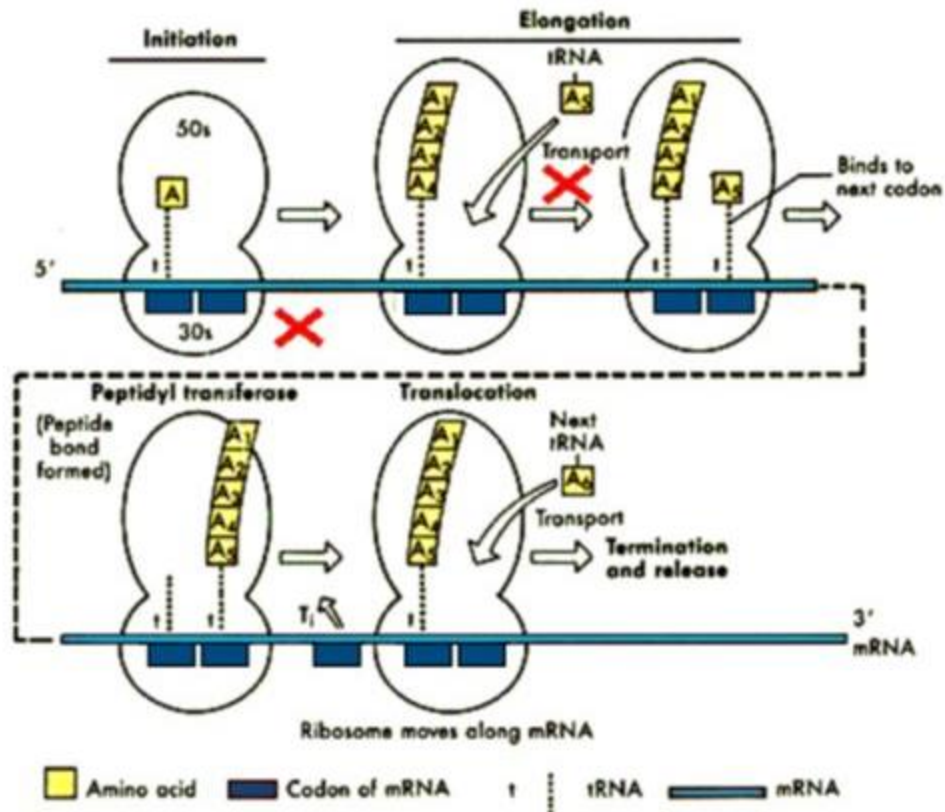
- Spectre d'action limité aux bactéries

Gram négatif

Bactéricide



1.3 Inhibition de la synthèse des protéines





1. Mode d'action des ATB

1.3 Inhibition Synthèse Protéines - Ribosomes

Macrolides et apparentés

Mode d'action: Liaison de façon réversible à la sous-unité 50S des ribosomes (site P) inhibant la transpeptidation et la translocation

Bactériostatique

Aminosides

Mode d'action: Fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. À concentration subthérapeutique: erreurs de lecture ; à concentration thérapeutique: inhibition de l'élongation de la chaîne peptidique en bloquant le complexe d'initiation

Bactéricide

Chloramphénicol

Mode d'action: Attachement à la sous-unité 50S (au site A) empêchant l'attachement des Amino-acyl- tRNA au site A du ribosome

Bactériostatique

Tétracyclines

Mode d'action: Fixation réversible à la sous-unité 30S des ribosomes empêchant l'attachement des Amino-acyl-tRNA au site A du ribosome

Bactériostatique

1.4 Action sur la synthèse des acides nucléiques

Quinolones/Fluoroquinolones

Mode d'action : Inhibition de la réplication de l'ADN en antagonisant la sous-unité de la gyrase A **Bactéricide**

Rmq :

A faible concentration: coupures+++ → activation du système de réparation SOS ; Mais nombreuses erreurs commises → Mort bactérienne = Bactéricide

A Forte concentration: inhibition synthèse protéique+++ or SOS nécessite un grand nombre d'enzymes → arrêt SOS → pas d'erreurs → coupures non réparées → viabilité bactérienne augmente : Effet paradoxal

Rifampicine

Mode d'action: bloque la transcription par la liaison à la sous-unité β de l'ARN-polymérase bactérienne **Bactéricide**

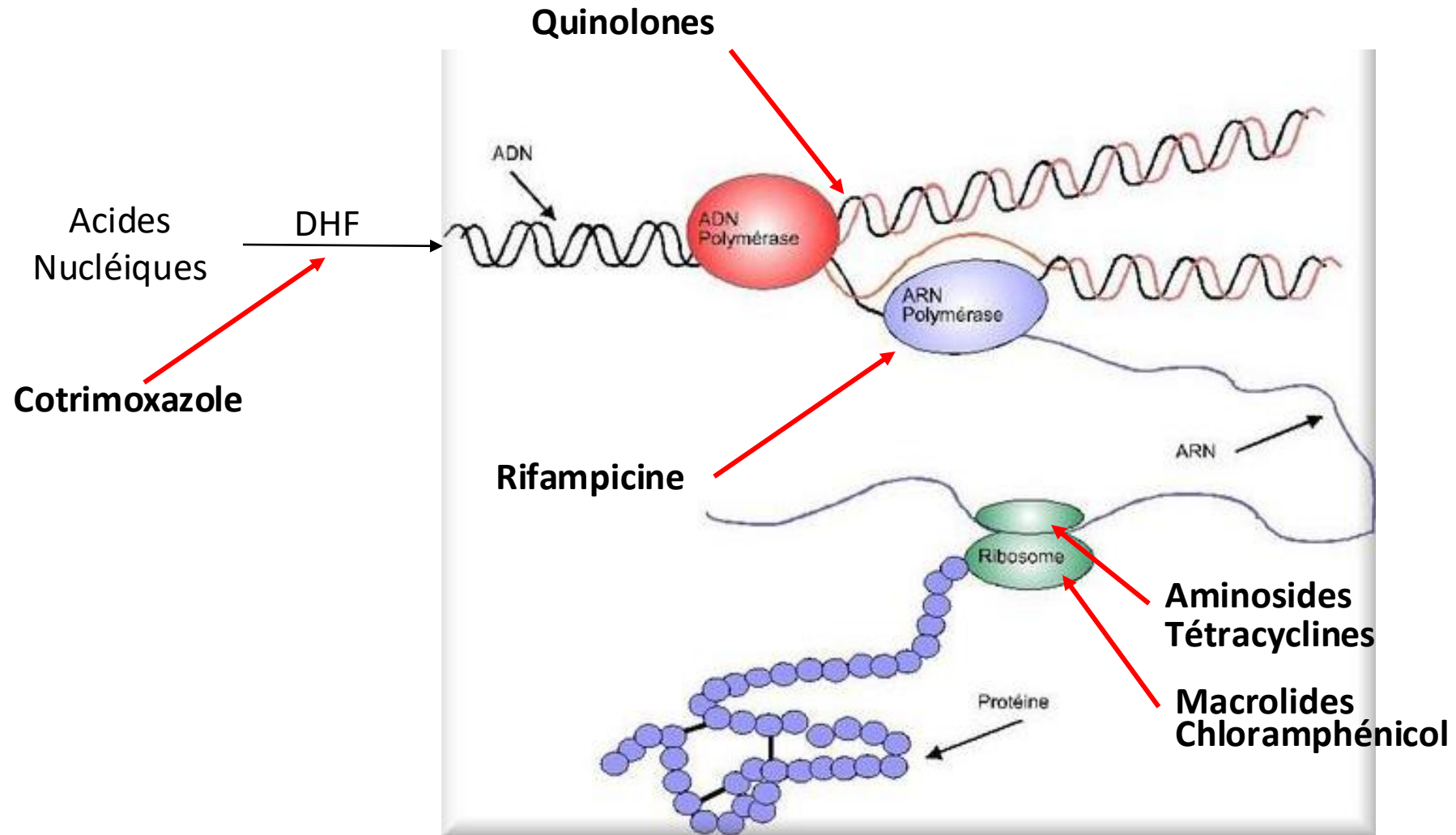
Nitro-imidazolés (Métronidazole)

Mode d'action: ???

Bactéricide

1. Mode d'action des ATB

1.4 Inhibition Synthèse Acides Nucléiques - ADN

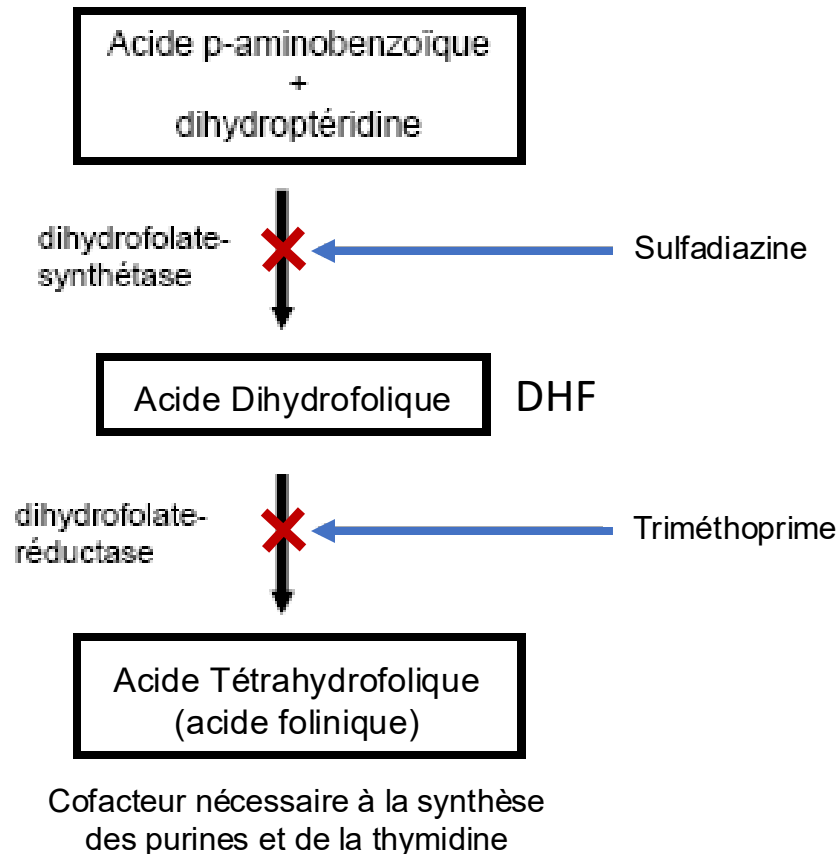


1.5 Action sur le métabolisme intermédiaire

Sulfamides (*Sulfadiazine, Triméthopirime, Cotrimoxazole*)

Mode d'action : inactivation d'enzymes impliquées dans la synthèse des purines et de certains acides aminés essentiels

Bactéricide



2. Mécanismes de résistance

Pour qu'un ATB soit efficace, il faut:

Atteindre la cible : pénétrer dans la bactérie...

- Membrane externe des Gram négatif (porines, LPS)
caractère hydrophile ou hydrophobe des ATB
- Paroi
- Membrane cytoplasmique

Persister à des concentrations suffisantes

Reconnaitre la cible



2. Mécanismes de résistance

Atteindre la cible : pénétrer

- membrane externe des gram-
(porines, LPS)

caractère hydrophile ou hydrophobe des ATB

- paroi
- membrane cytoplasmique

Persister à des concentrations suffisantes

Reconnaitre la cible

Imperméabilité: défaut pour atteindre la cible

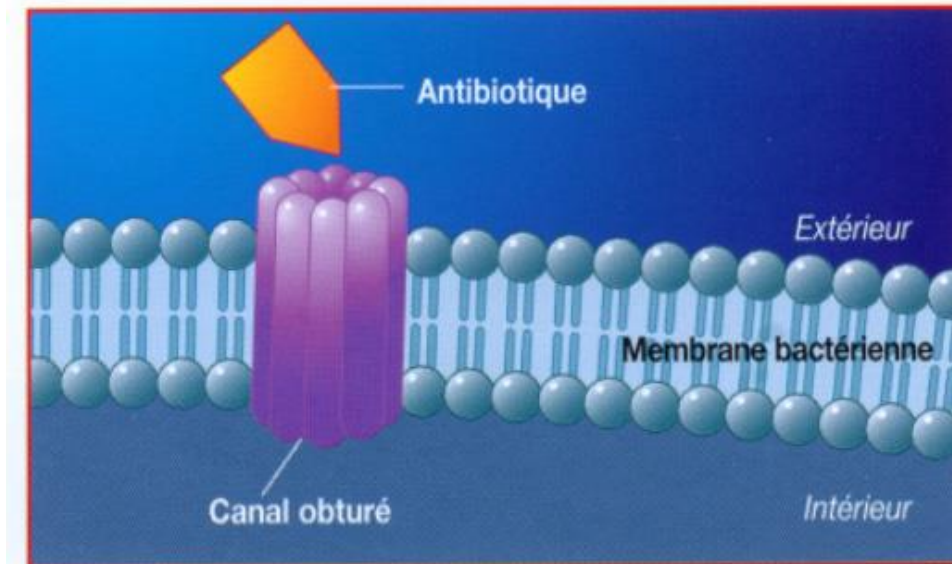
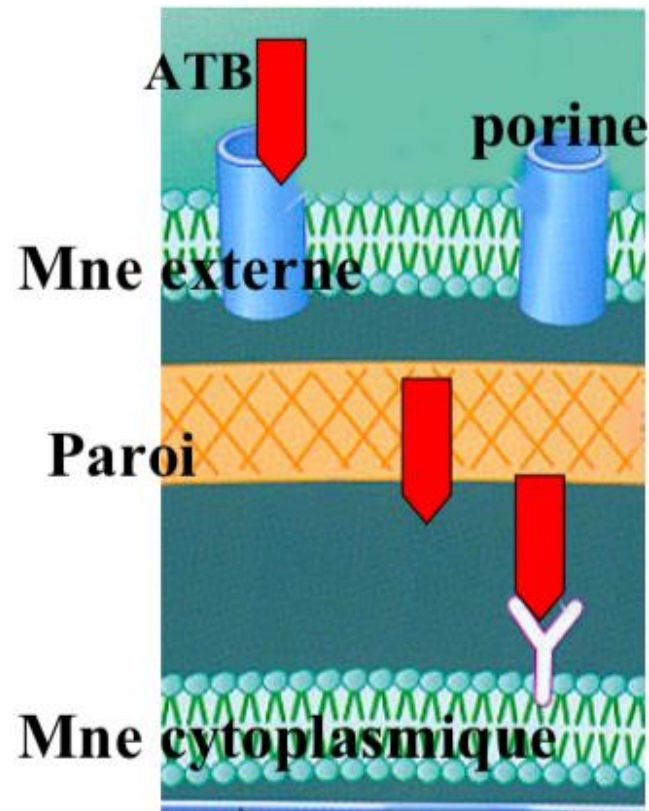
ATB actif à des concentrations insuffisantes :

- inactivation enzymatique
- efflux

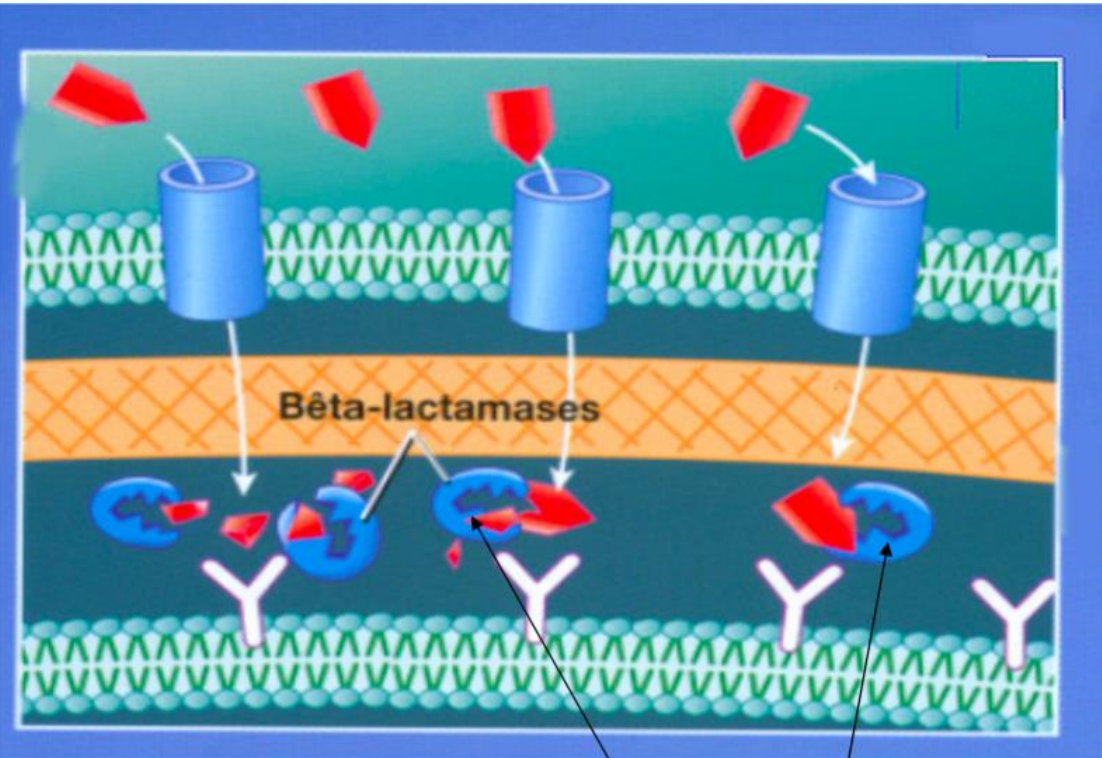
Cible non reconnue

2.1 Imperméabilité chez Gram- (Porines)

- Résistance naturelle des Parois Gram négatif vis-à-vis des ATB hydrophile
- Résistance acquise : modification des Porines, qui deviennent « obturées »



2.2 Inactivation enzymatique de l'ATB



β -lactamines / β -lactamases

Les bêta-lactamases :

Enzymes qui hydrolysent le cycle bêta-lactam des bêta-lactamines

Première pénicillinase décrite chez *S. aureus*

Plus de 200 bêta-lactamases retrouvées chez les Gram(+) et Gram(-)

Pénicillinase, Céphalosporinase, bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE)

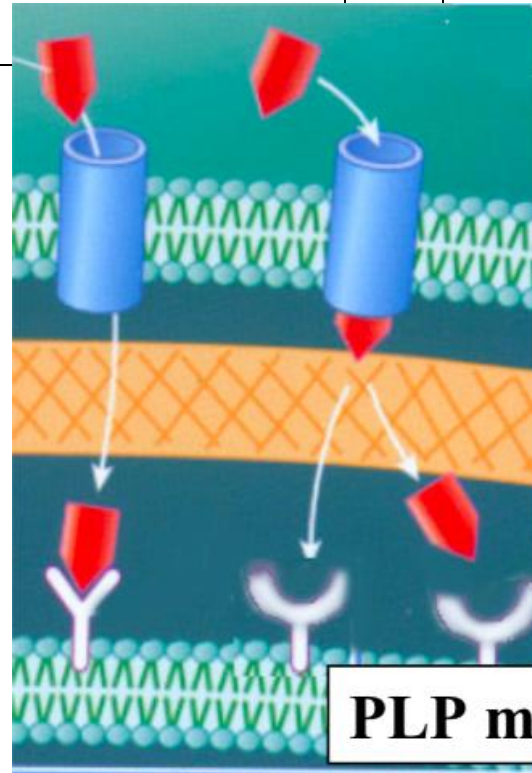
2.3 Modification de cible

Résistance acquise pour les cocci Gram+

Exple: *S. Pneumoniae* /pénicilline G en modifiant plusieurs PLP

Exple: *S. aureus* : une résistance à l' oxacilline en exprimant une nouvelle PLP (PLP 2a)

souches SARM => bactéries multirésistantes

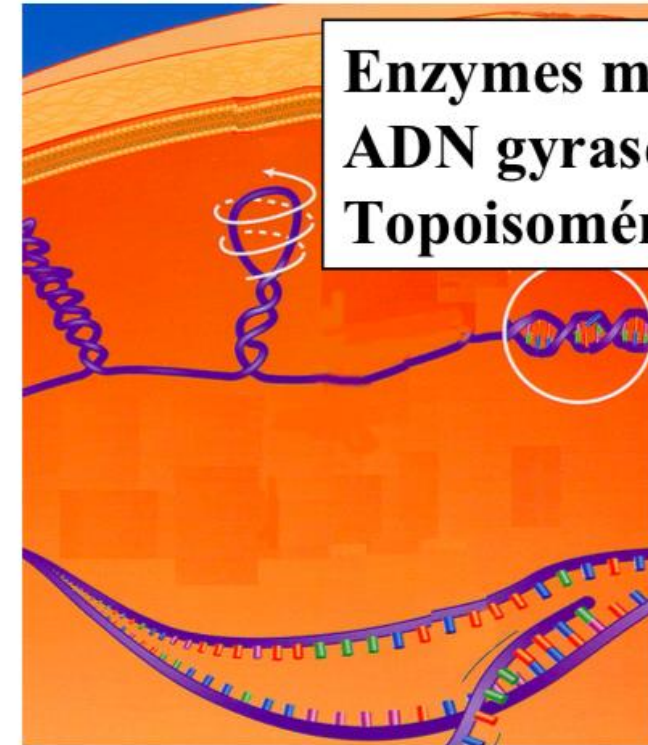


PLP modifiée

β -lactamines

Résistance naturelle pour certaines espèces

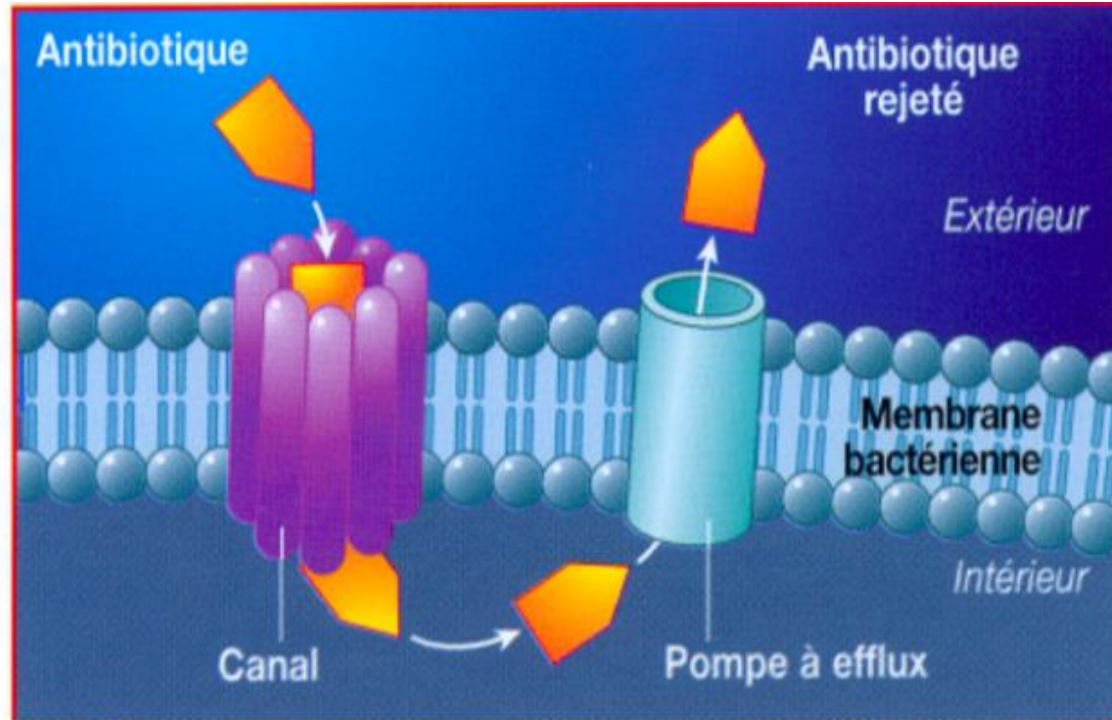
Entérocoques et les Céphalosporines



Enzymes modifiés
ADN gyrase
Topoisomérase

Quinolones

2.4 Efflux actif



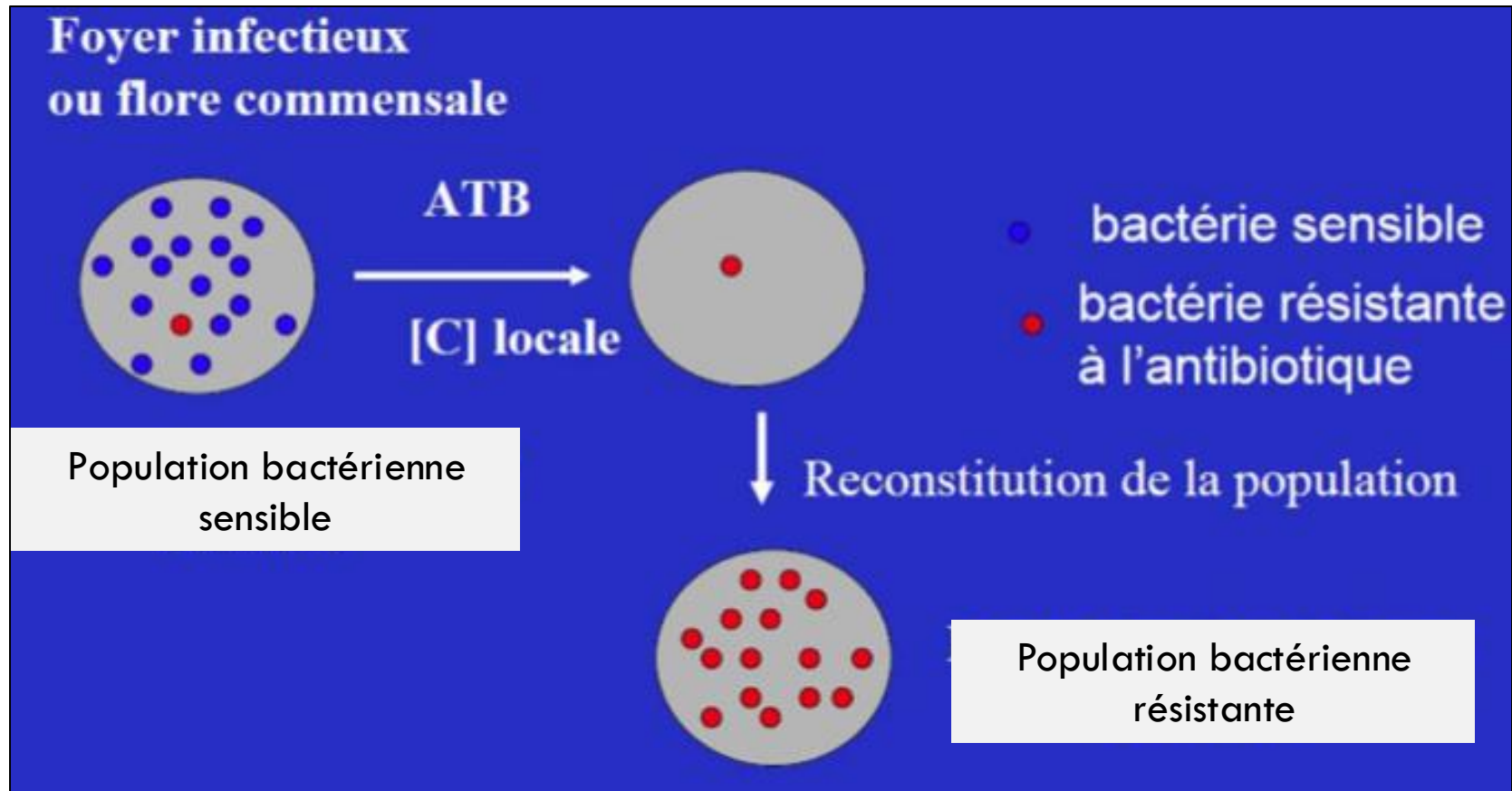
β -lactamines

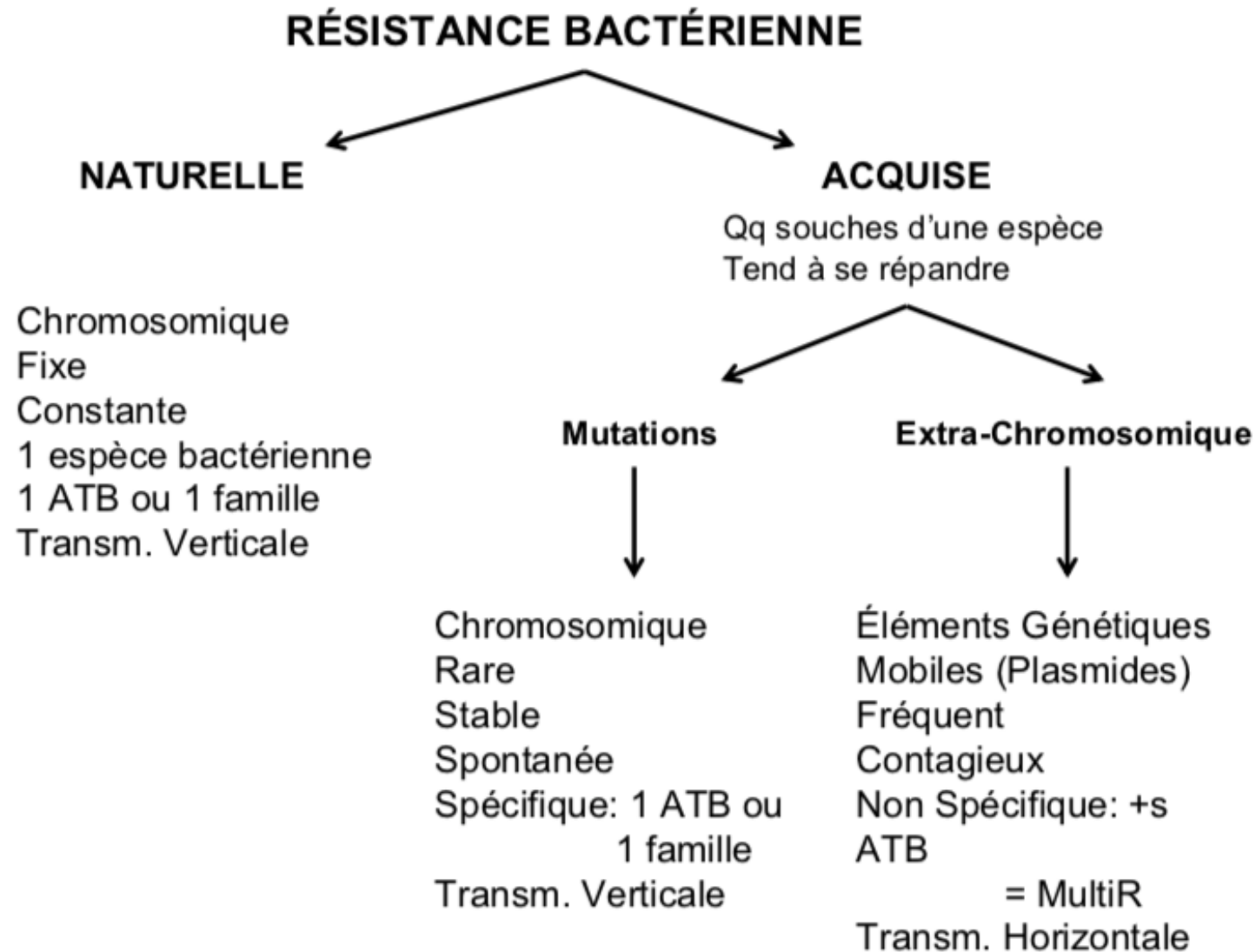
Quinolones

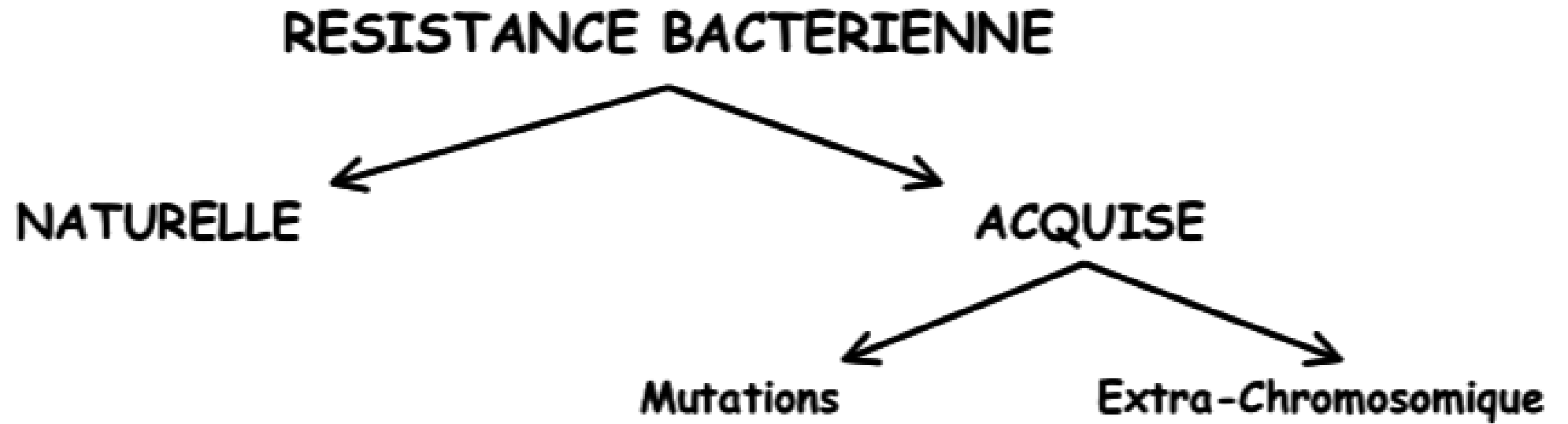
Macrolides

Cyclines

Schéma de sélection des mutants résistants

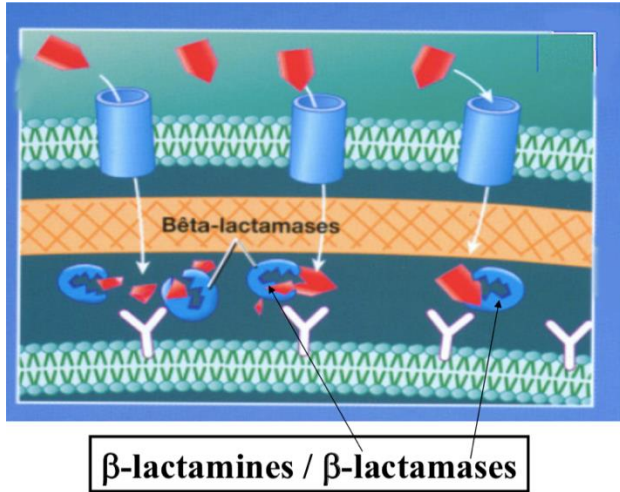




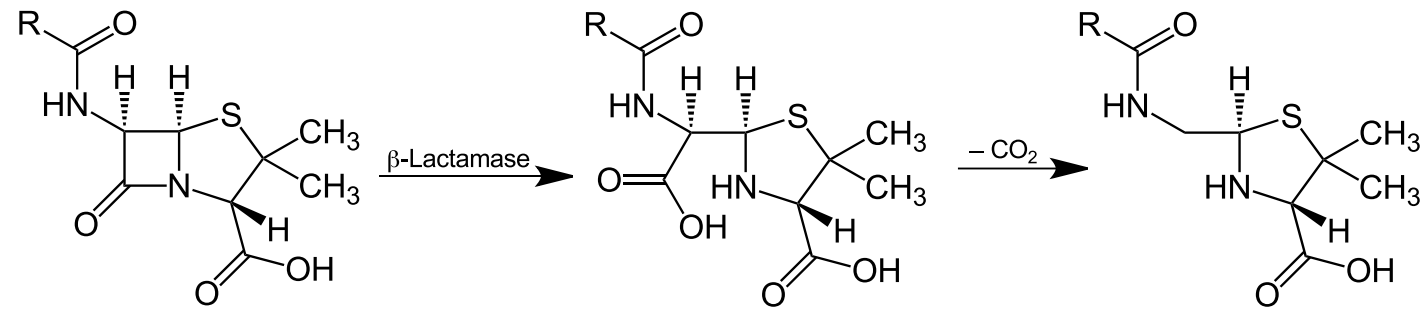


Imperméabilité	+	+	?
Inactivation Enz.	++	+	+++
Modif. Cible	+	+++	+

2.2 Inactivation enzymatique de l'ATB



enzyme qui hydrolyse le noyau β -lactame commun à toutes les β -lactamines



Production de β -lactamases : principalement Bacille Gram (-)

Prevotella	+
Prophyromonas	+/-
Fusobacterium	+++
Aggregatibacter	??

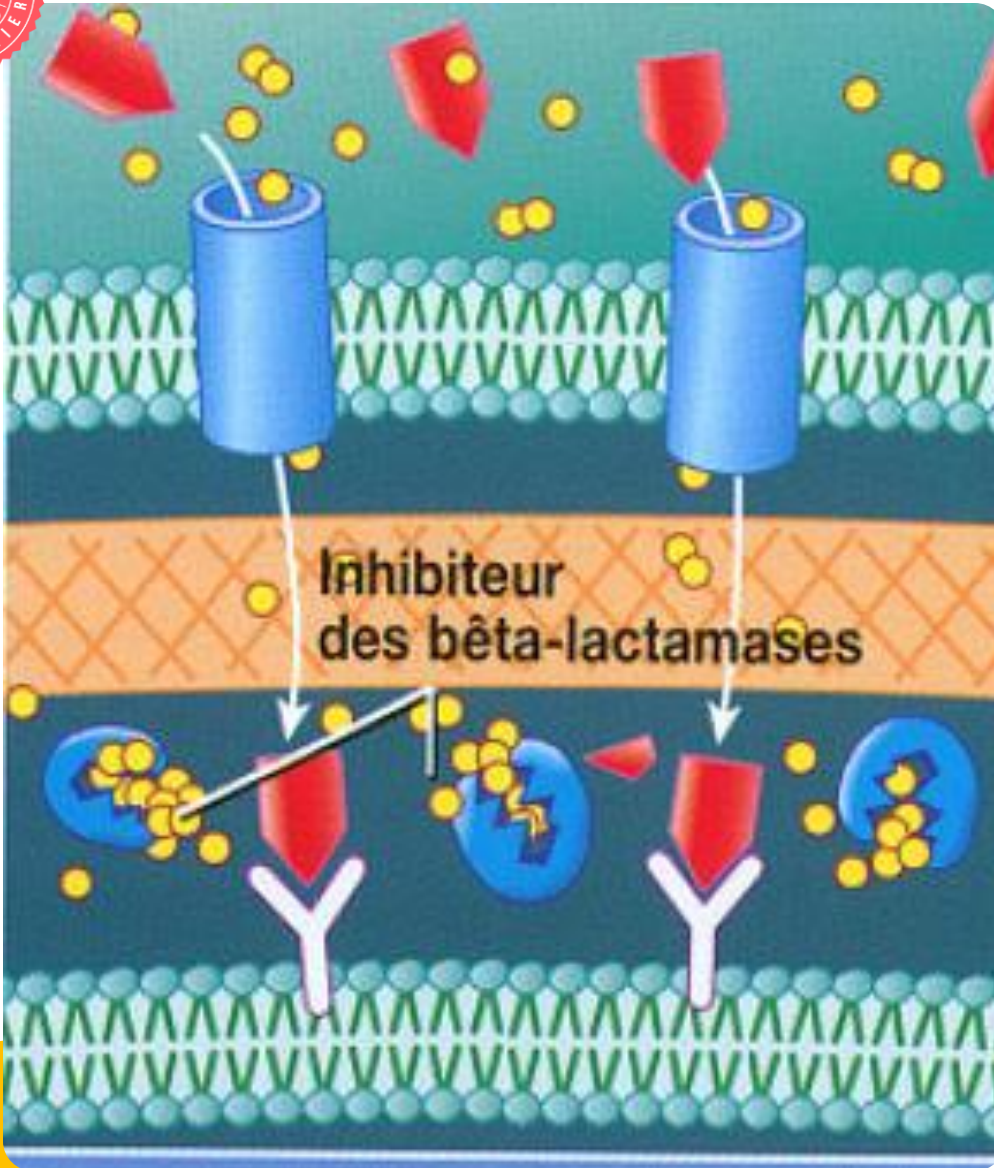
Il existe des :

- **β-lactamases inducibles** : produites par la souche uniquement s'il y a présence d'une β-lactamine dans le milieu de culture.
(exple: β-lactamase produite par *Staphylococcus aureus*)
- **β-lactamases constitutives** : produites de façon permanente qu'une β-lactamine soit présente ou non.
(exple: β-lactamases d'*Haemophilus*, de *Neisseria*)

Plusieurs types de β-lactamases, elles diffèrent par leur affinité pour le cycle β-lactame:

- _ pénicillinase (action sur les pénicillines et éventuellement C1G)
- _ céphalosporinase (active sur les pénicillines et les céphalosporines)
- _ BLSE : β-lactamases à spectre étendu (c'est une pénicillinase active aussi sur les les céphalosporines avec une synergie permettant de la différencier des céphalosporinases).
- _ Carbapénémases (active aussi sur les carbapénèmes)

Bilan	
Antibiotiques	Enzymes qui dégradent l'antibiotique
β-lactamine : Pénicilline	β-lactamases : pénicillinase, BLSE, céphalosporinase, carbapénémase
β-lactamine : Céfoxitine (C2G)	β-lactamases : BLSE, céphalosporinase, carbapénémase
β-lactamine : Imipénème (carbapénème)	β-lactamases : carbapénémase A, B ou D



- Connaissances des mécanismes de résistance
- Recherche de Nouvelles molécules actives
- Inhibiteur de bêta-lactamase:
 - Oxapénam
 - Pénicilline Sulfones



Evaluation CC – Mode d'action des Antibiotiques :

10 QCM

5 items par QCM

2 réponses Vraies par QCM

QCM 1 — Généralités

Les antibiotiques :

- A — Peuvent être naturels ou synthétiques
- B — Agissent également sur les virus
- C — Sont toujours bactéricides
- D — Ciblent des processus métaboliques essentiels
- E — Agissent uniquement sur la paroi bactérienne

QCM 2 — Cibles principales

Les lieux d'action des antibiotiques incluent :

- A — La paroi bactérienne
- B — Les ribosomes
- C — Les mitochondries
- D — L'appareil de Golgi
- E — Le cytoplasme bactérien

QCM 3 — β -lactamines

À propos des β -lactamines :

- A — Elles inhibent les PLP
- B — Elles désorganisent la membrane externe
- C — Elles activent les autolysines
- D — Elles inhibent le ribosome 30S
- E — Elles sont toujours inefficaces sur les Gram-

QCM 4 — Glycopeptides

Les glycopeptides :

- A — Inhibent la polymérisation NAM-NAG
- B — Traversent facilement la membrane externe des Gram-
- C — Sont actifs uniquement sur les Gram-
- D — Inhibent la formation du peptidoglycane
- E — Inhibent l'ARN-polymérase

QCM 5 — Polymyxines

Les polymyxines :

- A — Agissent comme des détergents sur la membrane externe
- B — Sont actives principalement sur les Gram—
- C — Inhibent la synthèse des protéines
- D — Sont bactériostatiques
- E — Inhibent la synthèse de peptidoglycane

QCM 6 — Inhibition de la synthèse protéique

Parmi les antibiotiques suivants, lesquels agissent sur les ribosomes ?

- A — Macrolides
- B — Tétracyclines
- C — Fluoroquinolones
- D — Rifampicine
- E — Nitro-imidazolés

QCM 7 — Fluoroquinolones

Les fluoroquinolones :

- A — Inhibent la gyrase A
- B — Toujours bactériostatiques
- C — Ont un effet paradoxal selon la concentration
- D — Agissent comme des détergents membranaires
- E — Inhibent la synthèse du peptidoglycane

QCM 8 — Rifampicine & Nitro-imidazolés

A propos de ces familles :

- A — La rifampicine inhibe l'ARN-polymérase
- B — Le métronidazole est actif surtout en anaérobiose
- C — Ils inhibent tous les deux la synthèse protéique
- D — Ils sont tous deux bactériostatiques
- E — Le métronidazole entraîne une fragmentation de l'ADN

QCM 9 — Mécanismes de résistance

Parmi les mécanismes suivants :

- A — Inactivation enzymatique par β -lactamases
- B — Efflux actif
- C — Transformation de l'ADN viral
- D — Activation des autolysines
- E — Arrêt de la division cellulaire

QCM 10 — β -lactamases

À propos des β -lactamases :

- A — Elles hydrolysent le cycle β -lactame
- B — Elles incluent BLSE et carbapénémases
- C — Elles sont produites uniquement par les Gram+
- D — Elles sont toutes inducibles
- E — Elles n'affectent jamais les céphalosporines